UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1945-1946. — N° 47

LA DICOUMARINE

DANS LE TRAITEMENT DES PHLÉBITES APRÈS L'ACCOUCHEMENT

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 15 mars 1946

PAR

Jean-Pierre LAVILLE

Ancien externe des Hôpitaux

Né à CADILLAC-SUR-GARONNE (Gironde), le 18 février 1919

Examinateurs de la Thèse

MM. RIVIÈRE, professeur ..... *Président.*

LOUBAT, professeur .....

MAHON, agrégé ..... *Juges.*

SARIC, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1946

LAVILLE (Jean-Pierre)

La Dicoumarine dans le traitement des phlébites après l'accouchement. — Bordeaux, Delmas, 1946. In-8°, 76 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 47.)

LAVILLE (Jean-Pierre)

La Dicoumarine dans le traitement des phlébites après l'accouchement. — Bordeaux, Delmas, 1946. In-8°, 76 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 47.)

LAVILLE (Jean-Pierre)

La Dicoumarine dans le traitement des phlébites après l'accouchement. — Bordeaux, Delmas, 1946. In-8°, 76 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 47.)

LAVILLE (Jean-Pierre)

La Dicoumarine dans le traitement des phlébites après l'accouchement. — Bordeaux, Delmas, 1946. In-8°, 76 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1945-1946. N° 47.)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1945-1946. — N° 47

LA DICOUMARINE

DANS LE

TRAITEMENT DES PHLÉBITES APRÈS L'ACCOUCHEMENT

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 15 mars 1946

PAR

Jean-Pierre LAVILLE

Ancien externe des Hôpitaux

Né à CADILLAC-SUR-GARONNE (Gironde), le 18 février 1919

Examinateurs de la Thèse

MM. RIVIÈRE, professeur ..... *Président.*

LOUBAT, professeur .....

MAHON, agrégé ..... *Juges.*

SARIC, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1946

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. DENIGÈS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ABADIE, ROCHER, ANDÉRODIAS, LANDE, DUVERGEY, CARLE, LEURET, PÉRY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	N.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	N.
Clinique chirurg. et gynécol.	N.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique méd. et pharmaceutique.	N.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Hygiène	N...	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	RÉCHOU.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Chimie	CHELLE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Pharmacie	VITTE	Hydrologie thérap. et climatol.	CREYX.
Physiologie	FABRE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.		

PERRENS (Maladies mentales). CHARRIER (Chirurgie générale). FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	POUYANNE.
Physiologie	N.	Obstétrique	N.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	MAHON.
id.	N.	Ophtalmologie	N.
id.	N.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	N...
id.	N.	Physique médicale	N...
id.	SARIC.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU.
id.	DUBARRY.	Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	N.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	N.
id.	N.	Histoire natur. méd. et parasitol.	R. MANDOUL.
id.	MAGENDIE.		

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Cryptogamie	GIRARD.
Accouchements	MAHON.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Puériculture	FAUGÈRE.	Bactériologie	MOUREAU.
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL.	Physiologie	Mlle ROUGIER.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Chimie biologique	TAYEAU
Ophtalmologie	N.	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Anatomie	J. BEAUVIEUX	Pathologie chirurgicale	J. VILLAR.
Chimie minérale	CASTAGNOU.	Pathologie chirurgicale	J. CHAVANNAZ.
Botanique	GIRARD.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

En témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma filiale affection.

A MA FEMME

A MES PARENTS ET MES BEAUX-PARENTS

Au Docteur Jean CHAUVET

A MES AMIS

A MES MAITRES DES HOPITAUX

Monsieur le Docteur LAFARGUE, 1942.

Monsieur le Docteur CHENUT, 1943.

Monsieur le Docteur CHAVANNAZ, 1943.

Monsieur le Professeur AUBERTIN, 1944.

Monsieur le Docteur LARTIGAUT, 1944.

Monsieur le Professeur R. DAMADE, 1944.

Monsieur le Docteur SECOUSSE, 1945.

Monsieur le Docteur BOURSIER, 1946.

A Monsieur le Docteur SERVANTIE

Docteur en médecine,
Docteur de l'Université de Bordeaux, mention « Pharmacie »,
Chef du Laboratoire de biologie à l'Hôpital Saint-André,
Croix de guerre.

Qui a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire avec bienveillance et nous a dirigé dans nos recherches.

Qu'il reçoive nos bien sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur agrégé MAHON

Accoucheur des Hôpitaux.

Qui nous a inspiré ce sujet de thèse et a bien voulu nous conseiller utilement. Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

A Monsieur le Professeur agrégé SARIC

Médecin des Hôpitaux.

A Monsieur le Professeur E. LOUBAT

Professeur de Clinique chirurgicale infantile et orthopédie,
Chirurgien des Hôpitaux,
Membre associé national de l'Académie de chirurgie,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Nous sommes heureux de vous dédier ce modeste ouvrage en remerciement de l'excellent enseignement que vous nous avez donné pendant six mois.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur M. RIVIERE

Professeur de Clinique obstétricale,
Accoucheur des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse.

LA DICOUMARINE

DANS LE

TRAITEMENT DES PHLÉBITES APRÈS L'ACCOUCHEMENT

INTRODUCTION

La prophylaxie et le traitement des thromboses constituent un problème thérapeutique important. La fréquence des phlébites dans les suites de couches explique l'intérêt apporté par les accoucheurs et les médecins praticiens à l'étude de ce problème.

D'innombrables recherches ont été faites dans ce domaine, et, ces dernières années seulement, des armes nouvelles ont pu être mises au point. Ce furent tout d'abord :

— *L'héparine*, utilisée par voie intraveineuse, mais qui, malgré son action certaine, présente de sérieux inconvénients, à savoir : son prix de revient très élevé et son extrême rareté en France à l'heure actuelle.

— *L'acétate de néodyme*, utilisé, comme l'héparine, par voie intraveineuse; étant un sel de terre rare, il reste, dans les circonstances présentes, impossible à se procurer.

— *Les dérivés de la coumarine*, doués d'activité antivitaminique K, doivent retenir notre attention. C'est aux Américains Campbell et Staham que nous devons l'isolement de ce principe hémorragissant, dont la formule se trouve être le 33' méthylène *bis* 4 hydroxycoumarine, que nous schématisons par M.B.H.C.

En France, ce nouveau produit ne manque pas d'intéresser les différents cercles médicaux, qui l'expérimentèrent largement avec des résultats souvent inégaux. En effet, l'antivitamine K, dont la dose thérapeutique est souvent voisine de la dose toxique, occasionna de nombreux accidents sévères qui amenèrent certains expérimentateurs à jeter le discrédit sur ce nouveau-né. Il était donc regrettable de voir rayer du domaine thérapeutique, et plus particulièrement du traitement des phlébites après l'accouchement, une nouvelle arme qui peut donner d'excellents résultats entre les mains d'un praticien avisé.

C'est pourquoi M. le Professeur agrégé Mahon, qui, depuis un an, a eu des occasions d'utiliser ce nouveau produit avec des résultats intéressants, a voulu, en nous chargeant de composer ce modeste ouvrage, faire le procès de la M.B.H.C. en toute impartialité. Nous avons donc cherché, tant en publiant les résultats enregistrés dans les observations personnelles de M. le Professeur agrégé Mahon que dans celles observées par nous-même à la Maternité de Pellegrin, à tirer des conclusions d'ordre pratique permettant à l'accoucheur ou au médecin praticien l'usage de la M.B.H.C. avec le maximum de sécurité, tant dans le traitement des phlébites après l'accouchement que dans leur prévention. Pour conduire ce traitement, nous avons dû doser quotidiennement la prothrombine sanguine de nos malades. Pour ce faire, nous avons consulté M. le Docteur Servantie, qui nous a mis au courant des différentes techniques possibles actuellement et nous a permis d'adopter une méthode simple, pratique, réalisable au lit du malade par un médecin praticien. Nous tenons à l'en remercier bien vivement ici.

Néanmoins, nous n'avons pas l'intention de mettre un point final à la thérapeutique des thromboses par les anticoagulants; notre documentation, tout à fait imparfaite, ne nous a pas permis de consulter tous les auteurs américains que nous signalons dans notre bibliographie : la précocité de cet ouvrage, après cinq années de guerre, en est la seule cause.

Ce travail, qui n'a d'autre prétention que de défricher une partie du champ thérapeutique de la dicoumarine, doit s'accompagner de recherches similaires, tant dans le domaine médical que dans le domaine chirurgical.

Dans cet ouvrage, nous envisagerons successivement :

1° L'historique de la découverte de la dicoumarine.
2° Le produit utilisé :
son action bio-chimique;
sa posologie;
sa technique de dosage;
les complications enregistrées au cours du traitement par la dicoumarine.
3° Les observations : préventives — curatives;
Discussion de ces observations.
4° Les conclusions.

Enfin nous terminerons par une bibliographie assez sommaire.

HISTORIQUE

L'histoire de la découverte de ce produit est intéressante à évoquer. Il fut surtout étudié en Amérique et en Allemagne, où, dès 1903, un chimiste, Anschutz, en avait réalisé la synthèse.

Il existe, dans le trèfle doux, un principe susceptible de troubler la circulation sanguine et générateur d'accidents hémorragiques que l'on observe chez des animaux nourris à l'aide de fourrages avariés. L'affection est connue sous le nom de « mélilot gâté ». C'est en 1921 que Schofield décrivit, au Canada, une maladie hémorragique grave qui frappe le bétail et peut entraîner la mort par spoliation sanguine si une blessure se produit. Il l'attribua bien vite à l'ingestion de foin avarié.

A la même époque, aux Etats-Unis, Roderick mit en évidence, chez ces animaux, une augmentation du temps de coagulation et l'attribua à une diminution du taux de la prothrombine sanguine.

Ces résultats sont confirmés par Quick, qui, en 1937, réussit à reproduire expérimentalement la maladie sur le lapin. D'autre part, en 1934, à la Station d'agriculture expérimentale de l'Université du Wisconsin, le Professeur K. P. Link montra que le facteur toxique du mélilot gâté est un dérivé de la coumarine existant normalement dans la plante, mais qui, sous l'action d'une moisissure, se transforme en un poison hémorragiant. Ce n'est, finalement, qu'à la suite des travaux plus longs échelonnés jusqu'à 1941 que Campbell, Smith, Overmann, Roberts, Link, étudient de nombreux dérivés de la coumarine, et, finalement, Stahmann, Huebner et

Link identifient l'agent causal, la 33' méthylène *bis* 4 hydroxycoumarine.

Cette substance fut l'objet de très intéressants travaux d'ordre biochimique de la part de Meunier et Mentzer, que vinrent récemment compléter Buhoi et Cagniant.

L'expérimentation de ce produit chez l'animal a été faite surtout par Lehmann, qui, chez le lapin, chercha la modification du taux de prothrombine que peut entraîner l'administration d'anti-K; il en tira des conclusions d'ordre posologique que vinrent confirmer les travaux de Von Kaula, F. Knud et K. A. Jensen.

Chez le chien, des études ont été poursuivies par Bingham, Meyer et Pohle.

Chez l'homme, de nombreux travaux ont été faits; aussi regrettons-nous fortement de n'avoir pu, à ce jour, consulter la totalité des différents comptes rendus des expérimentations récentes d'U. S. A. Néanmoins, qu'il nous soit permis de signaler les très intéressants travaux de Bingham, Meyer et Pohle en Amérique.

Von Kaula signala la possibilité d'obtenir soit une hyperprothrombinémie, soit une hypoprothrombinémie, qui nous paraît assez discutable.

Lehmann nous précise avoir soigné 21 phlébites puerpérales et signale des résultats encourageants.

Evans traita 56 malades par la M.B.H.C. ou par l'association M.B.H.C.-héparine et signale quelques accidents d'ordre hémorragique.

Barker, Allen, Waugh, ont eu l'expérience de 197 cas de thrombose ou embolie traités par l'anti-K, dont le résultat s'avère assez satisfaisant.

Préventivement, Butsh, Stewart, ont fait un traitement avant d'intervenir chirurgicalement, traitement dont l'évolution fut satisfaisante.

Jeanneret, en Suisse, eut recours à la dicoumarine chez une série de 35 sujets des deux sexes pour connaître la modification de la fonction hépatique qu'il est possible d'obtenir.

Enfin, en 1943, Sommar-Bruzelius, en Scandinavie, à Lund, nous signale les résultats cliniques enregistrés sur 1.656 observations curatrices, 1.448 observations prophylactiques, tant au cours d'affections médicales que chirurgicales.

En France, peu d'observations cliniques ont été publiées :

J. Ravina, dans un très intéressant article de la *Semaine des hôpitaux*, nous fait le bilan détaillé des connaissances actuelles sur l'anti-K.

Y. Bouvrain, d'autre part, signale de nombreux accidents survenus dans son service au cours du traitement par la M.B.H.C.

Lantuejoul, G. Le Lorrier et M. Lacomme nous font part de quelques observations de phlébites traitées par l'anti-K, dont l'évolution nous paraît avoir été des plus satisfaisantes.

M. Courtois et Beziaut nous signalent des résultats obtenus sur 4 phlébites après un traitement convenable.

Du point de vue biologique, signalons :

J. Facquet, R. Sassier et Mlle Kisch, qui ont réalisé une très intéressante synthèse des données actuelles sur l'hypoprothrombinémie et les modifications sanguines après une administration d'anti-K.

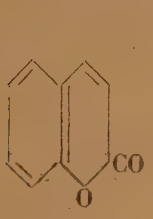
En conclusion, de nombreux auteurs ont consacré des études intéressantes sur cette nouvelle thérapeutique. Les résultats signalés paraissent être bien discordants; nous allons donc nous efforcer, à la lumière de ces différentes conceptions, de réaliser une synthèse nous permettant d'en tirer des conclusions d'ordre pratique.

LE PRODUIT UTILISE

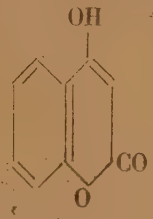
Nous avons utilisé, pour nos malades, de la dicoumarine qui a été mise à notre disposition par les Laboratoires Roussel, que nous tenons à remercier ici bien vivement.

Ce produit peut être administré *per os* en comprimés de 50 mg., ou bien en injection intraveineuse, sous forme de sel disodique de M.B.H.C., ainsi que Bingham a pu le faire, mais à des doses environ six fois plus faibles qu'en ingestion.

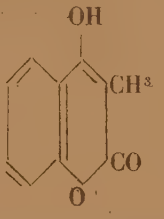
La constitution de la molécule de dicoumarine est intéressante à connaître. On sait, en effet, qu'il n'existe pas une seule vitamine K, mais tout un groupe de corps bien définis du point de vue chimique, qui jouissent des propriétés physiologiques de cette vitamine. L'un de ces corps est le 3 méthyloxycoumarine, qui dérive de l'oxycoumarine par adjonction d'un radical CH^3. Si l'on double une molécule de ce composé doué d'activité vitaminique, on obtient la 33' méthylène *bis* 4 hydroxycoumarine, qui a les propriétés inverses et dont l'action est celle d'une antivitamine K, ou anti-K.



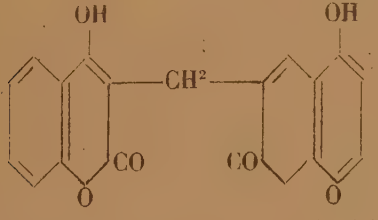
Coumarine.



Oxycoumarine.



3-Méthyl. — 4-hydroxycoumarine (doué de propriétés vitaminiques K).



33'-méthylène *bis* — 4 hydroxycoumarine (antivitamine K).

Et tout naturellement, nous sommes amené à préciser la notion d'antivitamine, qui est d'une apparition relativement nouvelle en biologie.

Notion d'antivitamine.

Elle est basée sur l'existence d'un antagonisme parfait entre une vitamine et une autre molécule, et il est indispensable que cet antagonisme se manifeste à l'égard de toutes les propriétés de la vitamine.

Il faut également que la dose active de l'antivitamine soit d'un ordre de grandeur comparable à celui de la vitamine.

Tel est le cas, par exemple, de l'acide p-aminobenzoïque ou vitamine H', vitamine de croissance des bactéries, et du p-aminobenzène sulfamide dont l'inhibition se manifeste aussi bien *in vitro*, dans les essais bactériostatiques, que chez l'animal infecté, ce qui a permis, dans une large mesure, d'expliquer le mécanisme d'action des sulfamides dans les maladies infectieuses.

Egalement le cas, quoique avec un mécanisme un peu différent, de l'action antagoniste de l'acide sulfopanthoténique sur l'acide panthoténique, vitamine du groupe B.

Et enfin, la méthyl 2 naphtoquinone-1-4, vitamine antihémorragique, dite vitamine K, a pour antagoniste le 33' méthylène *bis*-4 hydroxycoumarine dite antivitamine K, qui fait l'objet de ce travail.

Cette notion d'antivitamines ouvre de vastes horizons, et il est possible et même certain que, dans un proche avenir, beaucoup de problèmes encore obscurs, dans le domaine des vitamines, trouveront là une solution.

Il est, en effet, possible de se demander avec Kuhn si de nombreux travaux, jugés négatifs parce que les molécules de synthèse examinées étaient dénuées d'effets vitaminiques, ne seraient pas à reprendre, certaines de ces molécules se conduisant comme des antivitamines.

Cette voie nouvelle est largement ouverte aux chercheurs.

Ses indications.

Cet intéressant produit, dont nous venons d'étudier la formule chimique, peut être utilisé dans le traitement des phlébites après un accouchement, soit à titre préventif, soit à titre curatif.

1° A TITRE CURATIF. — Nous allons montrer, dans le chapitre qui va suivre, l'évolution rapide et presque anodine que suit une phlébite traitée par l'antivitamine K. Personnellement, nous croyons que cette thérapeutique doit être la plus précoce possible. Néanmoins, sur ce point, tous les auteurs ne sont pas d'accord. Si l'on peut logiquement penser que la période initiale de constitution du caillot représente celle au cours de laquelle le malade doit le mieux réagir à la thérapeutique, cette vue théorique ne s'est pas toujours confirmée en clinique, et l'on a souvent enregistré d'excellents résultats, le produit ayant été administré à une période relativement avancée, voire même tardive de l'évolution de la maladie.

D'autre part, très souvent cette précocité nous procurera de fausses joies. En effet, aucun test de certitude de phlébite au début n'existant, nous nous trouverons souvent en présence de malades qui accuseront une hyperthermie de 37°5, un pouls grimpant, une nette douleur au niveau de l'aine ou du mollet. Nous leur donnerons de la dicoumarine, et, quarante-huit heures après, tout rentrera dans la normale. Les avons-nous guéries? Cette question ne nous paraît pas élucidable, mais nous croyons, cependant, qu'il faut traiter ces malades.

Néanmoins, nous tenons à faire une restriction quant à nos indications majeures. Il s'agit, en effet, de savoir si, dans le cas de septicémie puerpérale, où la phlébite semble être une évolution heureuse, une sorte d'abcès de fixation, nous devons ainsi respecter le caillot en voie d'élaboration. Nous

croyons que, dans ce cas seulement, la posologie de l'antivitamine K doit être différée et réservée au moment où les phénomènes généraux dus à l'infection semblent passer au second plan.

2° A TITRE PRÉVENTIF. — On a beaucoup discuté au sujet de l'action de l'antivitamine K à titre préventif. Il est certain que son action thérapeutique peut prêter à discussion. Mais nous croyons que, s'il nous paraît inutile de donner systématiquement de la dicoumarine à toutes les accouchées, au deuxième ou troisième jour après l'accouchement, on doit pouvoir éviter des phlébites à toute malade ayant eu une affection semblable au cours d'un accouchement précédent, ou chez certaines femmes présentant une hérédité phlébitique certaine.

D'autre part, — et, dans ce cas, nous touchons le domaine curatif —, nous croyons que toute accouchée ayant fait le moindre accident embolique : infarctus pulmonaire, doit immédiatement être traitée, donnant ainsi une probabilité beaucoup plus grande de ne pas voir s'organiser une phlébite.

SON ACTION

Dans ce court chapitre, nous allons nous efforcer, à la lumière des communications, de développer les trois grands points suivants :

A. — Quelles sont les modifications humorales et parenchymateuses que provoque l'administration d'anti-K? Quel est le tableau clinique de la phlegmatia alba dolens traitée par l'anti-K?

B. — Quel est le mécanisme d'action de l'anti-K? Quel est le lien de cause à effet existant entre le tableau humoral et le tableau clinique? Et nous conclurons en discutant la question de savoir si la dicoumarine peut simplement prolonger le temps de coagulation ou empêcher la coagulation à l'intérieur des vaisseaux.

C. — Enfin, nous étudierons les doses thérapeutiques efficaces en indiquant la posologie actuelle de l'anti-K donnant le maximum de sécurité.

A. — Quelles sont les modifications humorales ou parenchymateuses que provoque l'administration de la dicoumarine dans l'organisme d'une femme en couche ? Quelles en sont les répercussions chimiques ?

La thrombose est essentiellement liée à la coagulation. Quel que soit le facteur essentiel de la coagulation, une chose semble certaine : c'est qu'il ne se produit pas de thrombose avec un temps de coagulation artificiellement prolongé.

Or, chez l'adulte, comme chez l'animal, on peut admettre, avec la majorité des auteurs ayant étudié la question, que l'anti-K administré à doses convenables, soit par voie buccale, soit par voie intraveineuse, entraîne, après une période de latence de vingt-quatre heures ou plus, une diminution du taux de prothrombine et une augmentation du temps de coagulation; cette chute de la prothrombinémie, débutant presque le premier jour, atteint son maximum vers le deuxième ou troisième jour, exceptionnellement le quatrième ou le cinquième jour.

Le taux de prothrombine reste plusieurs jours stationnaire, puis se relève; et il n'a pas été possible de déterminer au bout de combien de temps le taux de prothrombine revient à la normale. Mais, dans l'ensemble, on peut admettre que la chute de prothrombine est d'autant plus marquée que la dose de produit ingérée est plus forte. Parallèlement, R. Sassier et Mlle Kisch ont étudié aussi l'action de l'anti-K sur la coagulation plasmatique, en indiquant qu'il se produit un retard du temps de coagulation; mais ce retard ne devient sensible que si le taux de la prothrombine descend au-dessous de 30 p. 100; et il est toujours très accentué lorsque le sujet prend une dose assez forte, soit de l'ordre de 1 gramme.

Il semble donc que les modifications du taux de prothrombine et du temps de coagulation se fassent selon deux courbes similaires, mais d'une amplitude toute différente :

— Celle de la coagulation sanguine, peu sensible, n'accusant des variations notables que pour des doses considérables le dicoumarine;

— Celle de la prothrombinémie, très sensible, même à des doses très faibles.

Voilà les conceptions actuelles sur lesquelles presque tous les auteurs sont d'accord, Von Kaula faisant exception, puisqu'il décrit des hypothrombinémies passagères après l'administration d'anti-K.

D'autre part, à côté de ces modifications purement humo-

rales, il est intéressant de noter l'absence totale des modifications pathologiques, visibles microscopiquement ou macroscopiquement au niveau du foie ou des organes parenchymateux chez des animaux soumis à des doses mortelles de dicoumarine.

En terminant ce paragraphe, qu'il nous soit permis de signaler que la dicoumarine reste sans influence sur les éléments figurés du sang : globules rouges, globules blancs, hémoglobine, formule sanguine, plaquettes sanguines, et sur la vitesse de sédimentation.

D'autre part, si, à l'autopsie du sujet traité, il n'a pas été possible de trouver des troubles hépatiques visibles microscopiquement, l'index ictérique, le test à l'acide hippurique et à la céphaline cholestérol sont restés normaux. Néanmoins, Jeanneret signale une diminution du taux des albumines du sang comprises entre 1 et 11 grammes chez 8 sujets sur 13, accompagnée d'un abaissement du rapport sérine/globuline avec élévation du taux des globulines. Enfin, ce même auteur nous indique une légère modification du fibrinogène, qui s'inscrit de la façon suivante : lorsque la prothrombine commence à s'abaisser, le taux de fibrinogène reste constant ou diminue légèrement; il s'élève au moment où la chute est maxima, pour redescendre ensuite.

A côté de ce tableau purement biologique, nous allons rapidement énumérer les constatations cliniques faites au cours des phlébites obstétricales traitées par l'anti-K et qui nous semblent en relation avec ce tableau humoral.

Du point de vue purement clinique, la phlegmatia alba dolens du septième jour, traitée par une dose convenable d'anti-K (dose que nous indiquerons plus loin), va évoluer ainsi :

1° Tout d'abord, nous constatons, dans les heures qui suivent la première administration d'anti-K, un léger état d'euphorie, accompagné d'une régression nette des phénomènes douloureux : c'est un phénomène passager, mais qui se re-

produit après chaque administration de dicoumarine de l'ordre de 300 mg.

2° D'autre part, si nous regardons la courbe de température d'une phlébite classique traitée par de l'anti-K, nous noterons la rapidité avec laquelle pouls et température sont revenus à la normale. En moyenne, nous pouvons signaler que l'hyperthermie au-dessus de 38° ne dure que rarement au-delà de trois à quatre jours. Très rapidement, les phénomènes locaux régressent : œdème, cordon veineux, douleur. Ce retour à la normale des phénomènes locaux a pour point de départ, dans la majorité des cas, la racine de la cuisse et s'étend progressivement à tout le membre. La conséquence immédiate de cette évolution rapide se trouve donc être une mobilisation précoce.

En effet, à la lumière de la littérature que nous avons pu consulter, il semble qu'une immobilisation de quinze à vingt jours soit très suffisante pour donner le maximum de garantie.

Il reste bien entendu que cette symptomatologie s'observe chez des sujets dont l'immobilisation du membre atteint et du petit bassin a été observée, la thérapeutique que nous préconisons n'étant nullement incompatible avec les autres modes de traitement déjà décrits.

Néanmoins, nous tenons à signaler rapidement les intéressants résultats obtenus par Summar-Bruzelius, qui mobilise ses phlébites sous dicoumarine sans avoir de complications importantes, réduisant ainsi la durée de la maladie à quinze jours.

En conclusion, nous venons de dresser deux tableaux de la question : l'un est celui du biologiste, l'autre celui du clinicien.

B. — **Quel est le mécanisme d'action de l'anti-K ? Quel est le lien de cause à effet existant entre les tableaux humoral et clinique ? La dicoumarine peut-elle empêcher la coagulation à l'intérieur des vaisseaux ?**

Qu'il nous soit permis de signaler que ce paragraphe ne repose que sur des hypothèses que l'avenir justifiera peut-être, ouvrant ainsi la porte à de fructueuses recherches. Avant de nous lancer dans ces considérations, nous croyons utile de rappeler quelques notions de physiologie sur lesquelles repose la diathèse hémorragique.

La coagulation, phénomène complexe, requiert l'intersection de quatre éléments qui préexistent dans le sang : la prothrombine, élaborée par le foie; les ions alcalins; le fibrinogène; la thromboplastine, incluse dans les plaquettes.

Ces trois premiers éléments se trouvant à l'état normal dans le plasma, conformément aux conceptions actuelles, la coagulation s'effectuerait selon le schéma simplifié ci-dessous :

Thromboplastine + calcium + prothrombine = thrombine
Thrombine + fibrinogène = fibrine.

Que le sang vienne à s'appauvrir en l'un de ces termes, et la coagulation ne se fait plus ou se fait mal. Il était donc logique de penser que, si nous avions à notre disposition un produit qui aurait une action certaine et durable sur la prothrombine, ce dernier modifierait considérablement l'aptitude du sang à coaguler à l'intérieur des vaisseaux, quelle que soit son affinité à la thrombose.

Il nous faut donc établir par quel mécanisme la dicoumarine peut agir sur la prothrombine élaborée par le foie.

1° *Est-ce à la faveur d'une inhibition de la fonction prothrombigénique du foie?* Cette hypothèse est fondée sur :

L'absence de lésion décelable au niveau du lobule hépatique.

D'autre part, cette éventualité expliquerait la période de latence de vingt-quatre heures qui, en général, précède la diminution du taux de prothrombine.

Enfin — et, sur ce point, tous les auteurs ne sont pas d'accord, — l'administration de vitamine K n'empêche pas la chute du taux de prothrombine.

Par quel mécanisme se produirait cette inhibition? Lehmann expliquerait ce phénomène en attribuant à la M.B.H.C. une action sur un ferment qui, dans le foie, est à l'origine de la prothrombine et sur lequel la vitamine K est active. Il existerait donc un antagonisme entre l'anti-vitamine et la vitamine, antagonisme des plus curieux, sur lequel A. Paraf et Desbordes ont consacré récemment une intéressante étude bio-clinique.

2° *D'autres auteurs nous proposent l'hypothèse suivante : cette substance pourrait subir, durant la période de latence dans l'organisme, une transformation avant de pouvoir exercer son activité*, ou bien encore, immédiatement après l'administration, interviendrait un mécanisme de protection *in vivo*, qui empêcherait la substance toxique d'affecter la prothrombine.

Nous expliquerions ainsi l'inactivité éventuelle de la vitamine K chez un sujet traité par la dicoumarine et, d'autre part, le fait que le produit n'est pas capable de modifier le taux de prothrombine dans le plasma.

Bref, toutes ces hypothèses ne font que masquer notre ignorance plus ou moins complète quant au mécanisme. Mais qu'il nous soit permis, néanmoins, de conclure que c'est probablement au niveau du foie que se trouve le centre vital de l'action de la dicoumarine; aussi, en qualité de clinicien, nous devons, d'ores et déjà, poser toute déficience de cet organe comme contre-indication au traitement de l'anti-K.

Après l'échec partiel que nous venons d'enregistrer sur le terrain biologique, nous allons essayer d'interpréter le

tableau clinique obtenu afin de savoir s'il faut prolonger le temps de coagulation ou empêcher la coagulation à l'intérieur des vaisseaux.

Depuis fort longtemps, ce problème avait été envisagé, tant par les expérimentateurs de la dicoumarine que par ceux qui se sont intéressés à l'héparine. De nombreuses recherches expérimentales ont été réalisées chez le chien et le lapin. Nous nous bornerons à signaler les résultats obtenus par Olivier et Mattei en France, d'une part, et par Bingham, Meyer et Pohle aux U. S. A., d'autre part.

Les auteurs français déclarent avoir étudié les effets préventifs et curatifs que pourrait avoir cette oxycoumarine sur les thrombo-phlébites. Pour les réaliser, ils ont utilisé une solution de quinine uréthane que l'on emploie habituellement pour la sclérose des varices du membre inférieur. Ils ont injecté ce produit dans la saphène externe de deux chiens, en maintenant par compression sus et sous-jacente la stase du produit pendant une minute. Le premier animal, pesant 24 kilos, reçut 500 mm³ de quinine uréthane et absorba, le lendemain, par la bouche, 30 cg. de coumarine. Au quatrième jour, une quantité équivalente de quinine fut introduite dans l'autre saphène et, deux jours après, les veines furent prélevées : la première seule contenait un petit thrombus long de 1 cm., adhérent par son sommet et n'oblitérant que partiellement la lumière vasculaire. L'expérience fut renouvelée de la même façon chez une chienne de 19 kilos : seules les doses varient de 800 mm³ de quinine uréthane et de 40 cg. d'oxycoumarine : lors du prélèvement, les deux veines étaient absolument libres.

Ainsi, autant que l'on puisse conclure de ces essais, l'effet préventif s'est réalisé dans deux cas, l'effet curatif une fois sur deux.

Bingham, Meyer et Pohle ont associé l'action mécanique et chimique pour l'obtention de ce thrombus. En effet, après injection de monoethanol amine dans la veine jugulaire dénudée et oblitérée, entre deux pinces en caoutchouc, ils ont soumis cette veine à une palpation douce jusqu'à obtention

d'un caillot perceptible au toucher, par comparaison avec la veine similaire de l'autre côté. Le chien intéressé ayant subi une dose convenable d'anti-K, on laisse se rétablir la circulation, qui aboutit rapidement à la lyse d'un caillot dans la majorité des cas.

Chez l'homme, si de telles expérimentations n'ont pu être réalisées, qu'il nous soit permis de rapprocher les résultats heureux de ces deux séries d'expérimentations de ceux qu'ont faits ces différents auteurs chez leurs malades. Il semble, en effet, que la disparition rapide des phénomènes subjectifs et objectifs chez des phlébitiques traitées par l'anti-K soit la conséquence directe de cette lyse du caillot assez rapide et totale, puisque les accidents emboliques semblent très rares au cours de cette thérapeutique.

D'autre part, nous croyons intéressant d'insister sur un certain facteur vasculaire dont l'interprétation reste très obscure. En effet, Bingham et ses collaborateurs nous signalent avoir constaté, à l'autopsie d'animaux ayant subi une dose modérée de M.B.H.C., une forte dilatation capillaire, sans que l'on puisse déceler la moindre lésion au niveau de l'endothélium vasculaire. Nous sommes donc en droit de nous demander si l'anti-K aurait une action mécanique sur l'endothélium des vaisseaux, expliquant ainsi cette impression de soulagement momentané qui suit l'ingestion de quelques comprimés de dicoumarine. Peut-être est-ce la lyse rapide du caillot, qui entraînerait une brutale modification de la pression sanguine, qui serait à la base de cette dilatation du capillaire dont la musculeuse se laisse facilement distendre... Encore un problème qui reste à résoudre.

En somme, l'anti-K a une action certaine sur l'organisme en général et sur l'évolution des phlébites après accouchement en particulier. Néanmoins, cette action reste conditionnée à de nombreux facteurs; sa posologie, en particulier, nous paraît être à la base de tous les griefs que l'on a pu imputer à ce nouveau produit. Nous allons donc nous efforcer, dans le paragraphe suivant, de préciser celle-ci, afin d'éviter les complications redoutables qu'il peut entraîner.

C. — Posologie de l'anti-K.

1° A titre curatif.

Tous les auteurs sont actuellement d'accord pour constater que la dicoumarine possède une action certaine sur la prothrombinémie et que l'on peut grossièrement la comparer à celle de l'insuline sur la glycémie.

Cette grossière comparaison nous permet, dès à présent, d'entrevoir à la fois le danger des complications redoutables qu'elle peut entraîner et, d'autre part, l'intérêt qu'il peut y avoir à indiquer une posologie donnant le maximum de sécurité. En effet, pour continuer notre parallèle, si les comas hypoglycémiques diagnostiqués peuvent être facilement améliorés, nous verrons que les hémorragies survenant à la suite de doses considérables d'anti-K sont actuellement d'une thérapeutique assez délicate. Cependant, nous allons nous efforcer de répondre aux trois questions suivantes :

a) *A quel moment faut-il donner de l'anti-K? Quelle est la dose d'attaque?*

b) *Comment faut-il conduire le traitement? Doit-on donner des doses fortes répétées à longue échéance, ou bien des doses faibles à courte échéance, sous contrôle de la prothrombinémie?*

c) *Quelle est la dose totale qu'il ne faut pas dépasser?*

Avant de répondre à ces questions, qu'il nous soit permis de faire la remarque suivante : il n'existe pas un type de phlébite des accouchées, mais d'innombrables variétés, tant par leur symptomatologie que par leur intensité. D'autre part, l'hérédité phlébitique est une réalité que les accoucheurs ne connaissent que trop, hélas! Enfin, chaque organisme réagit d'une manière qui lui est propre à chaque

ingestion médicamenteuse. Ces différentes considérations tendent à montrer qu'il n'y a pas un traitement des phlébites par l'anti-K, mais un mode d'administration de la dicoumarine : c'est ce que nous allons nous efforcer d'établir.

Supposons donc que nous nous trouvions en présence d'une jeune accouchée n'ayant pas dépassé 30 ans, et qui, vers le sixième ou septième jour après son accouchement, présente le tableau suivant : léger état subfébrile à 37°5-38°; légère ascension du pouls aux environs de 90-100; légère douleur au niveau du mollet, œdème de la cuisse et pertes malodorantes.

En face de ce tableau, tout accoucheur a immédiatement le réflexe de faire un toucher vaginal qui, combiné au palper, le renseignera sur l'état d'involution de l'utérus et la possibilité d'infection microbienne à ce niveau. Supposons que l'élément infectieux qu'il est en droit de rechercher ne se confirme pas : la possibilité d'une phlébite au début semble donc être la seule éventualité possible.

Faut-il, d'ores et déjà, faire de l'anti-K? Dans l'affirmative, quelle dose faut-il donner? Nous croyons qu'il est utile d'agir au plus tôt, mais à la seule condition préalable de faire un dosage de la prothrombine sanguine avant de faire ingérer à la malade les quelques comprimés de dicoumarine nécessaires.

En effet, cette thérapeutique, avant tout, a besoin de n'être pas aveugle; aussi est-il intéressant de connaître l'aptitude du sang de cette malade à coaguler.

Depuis fort longtemps, on croyait, avec Von Kaula, à la constance de l'hyperprothrombinémie chez l'accouchée récente. Cet auteur signalait, en effet, des taux de l'ordre de 310 p. 100. Actuellement, il semble, avec Perrier, qui a fait une thèse très intéressante sur le dosage de la prothrombine chez la femme enceinte et le nouveau-né, que l'on doive constater une aussi grande fréquence de l'hyper comme de l'hypothrombinémie. Au cours de notre expérimentation, nous avons pu confirmer cette notion : il est fort rare, en effet, de trouver une prothrombine aux environs de 100 %.

Ces différentes considérations ont pour but de montrer le danger qu'il peut y avoir à donner de la dicoumarine à une femme qui, de par son accouchement, a une aptitude à saigner, ou qui, ayant au départ une prothrombinémie à 60 p. 100, pourrait subir une baisse dangereuse de son taux de prothrombine, même après une dose faible de dicoumarine.

a) *Quelle dose de dicoumarine allons-nous donner?* — Avant d'énumérer les chiffres que nous croyons devoir préconiser, nous répondrons que nous administrerons à notre malade une dose telle que le taux de sa prothrombine atteigne environ 30 p. 100.

En effet, le seuil de 30 p. 100 semble, de l'avis unanime, le taux de prothrombine le plus favorable à la régression des phénomènes phlébitiques, sans que l'on puisse avoir de danger de complications hémorragiques.

D'ores et déjà, qu'il nous soit permis de signaler, avec Lian, Frumusan et Sassier, que l'allongement du temps de coagulation ne devient sensible que si la prothrombine descend à 30 p. 100 et au-dessous. Il nous semble donc dangereux et imprécis de nous fixer uniquement sur le temps de coagulation pour la conduite de notre thérapeutique.

Pour atteindre ce taux de 30 p. 100, allons-nous donner en une seule fois une dose massive, ou bien atteindrons-nous ce seuil à l'aide de doses fractionnées? Si nous n'avions pas toujours présent à l'esprit le danger que représentent les complications que nous sommes en droit de redouter, la première solution serait, à notre avis, la meilleure; mais, chaque organisme réagissant d'une façon qui lui est propre, il ne nous semble pas actuellement possible d'indiquer une dose massive qui, aussitôt, peut faire baisser le taux de prothrombine de 100 à 30 p. 100.

Avec les auteurs qui ont déjà étudié la question, nous envisagerons les différentes posologies de la dicoumarine. Ces doses, administrées en une seule fois, varient de 50 à 1.000 milligrammes.

Le travail le plus important est celui de Lehmann, qui a expérimenté la M.B.H.C. dans 100 cas de thromboses, dont 21 phlébites des accouchées. Il donne 250 mg. *per os* en une fois, puis une nouvelle dose de 250 mg.; par la suite, il répète la dose selon la marche de l'évolution.

Sommar-Bruzelius donne 450 à 500 mg. tous les quatre à cinq jours.

Bingham-Meyer et Polhe ont donné des doses faibles de 30 à 100 mg.

Bouvrain, en France, donne 400 mg. un jour sur deux, pendant huit à dix jours.

Butt, Allen, Bullmann, ont pu atteindre 1.000 mg. en une seule prise sans observer d'accident.

Von Kaula a fait absorber à des sujets sains 125 mg. d'une à trois fois.

Il semble inutile d'indiquer qu'avec une gamme de doses aussi variables les résultats n'ont pas toujours été des plus satisfaisants.

Actuellement, nous préconisons, après un dosage préalable de la prothrombine, de donner, comme le disent M.-J. Facquet, R. Sassier et Mlle Kisch, une dose initiale de 500 à 750 mg., soit entre 10 et 15 comprimés de dicoumarine pure en une seule fois; ces doses s'entendent si l'on se trouve en présence d'une phlébite parfaitement établie. En effet, le clinicien est souvent en présence d'une malade faisant ce que nous avons appelé, au paragraphe précédent, une phlébite du début; aussi aura-t-il toujours tendance à faire un traitement symptomatique et donnera-t-il la dose minima efficace et apte à faire baisser la prothrombine sanguine. Cette dose semble être actuellement 300 mg. Il est inutile de signaler que rarement il constatera une baisse de prothrombine atteignant les environs de 30 p. 100.

b) *Comment va-t-on conduire le traitement?* — Trois éventualités se présentent :

1° Ou bien, après l'administration de 300 mg. d'anti-K,

le taux de prothrombine est à 30 p. 100 et la malade est absolument revenue à la normale du point de vue clinique : nous déclarerons, si nous sommes optimiste, l'avoir guérie, et, si nous sommes pessimiste, nous penserons que l'épisode subfébrile et douloureux constaté n'était pas une phlébite au début.

2° Ou bien notre malade, ayant reçu une dose minima de 300 mg. d'anti-K, continue à souffrir : nous devrons donc alors nous efforcer de réaliser cette hypoprothrombinémie de 30 p. 100 salutaire à l'aide de doses successives d'environ 300 mg., rapprochées toutes les quarante-huit heures. Il reste bien entendu que, quarante-huit heures après chaque ingestion de dicoumarine, nous ferons un dosage de prothrombine sanguine, afin de nous rendre compte si nous ne sommes pas descendu au-dessous de 30 p. 100.

3° Ou bien nous avons donné 750 mg. et nous avons atteint le voisinage du taux de 30 p. 100 : nous allons donc nous efforcer, comme dans le cas précédent, de maintenir la prothrombine de notre malade aux environs de 30 p. 100 en nous basant sur les renseignements que nous signale R. Sassier.

En effet, si nous en croyons la courbe de la prothrombine que nous signale cet auteur, c'est vers le septième ou huitième jour que remonte la prothrombine sanguine. A ce moment-là, donc, nous redonnerons une nouvelle dose de dicoumarine de l'ordre de 300 mg., car la majorité des auteurs — Wright et Prandoni en particulier — nous signalent qu'à doses totales égales le danger d'hémorragie est plus à craindre avec des doses moyennes répétées à bref intervalle qu'avec des doses fortes, mais plus espacées.

Nous répéterons donc cette dose moyenne tous les six à sept jours, aussi souvent que la symptomatologie le nécessitera. En principe, nous pouvons admettre que, dès que les phénomènes généraux et locaux seront revenus à la normale, nous pourrons cesser toute administration d'anti-K.

Très vite, en effet, lorsque des doses convenables sont prescrites, on voit la courbe du pouls et de la température revenir à la normale, parallèlement à une régression rapide de l'œdème, ainsi que des phénomènes douloureux.

Néanmoins, avec Lehmann, nous nous devons de signaler l'irrégularité de certains résultats, traduisant ainsi la difficulté plus ou moins grande que le clinicien peut avoir pour voir régresser le syndrome qui nous occupe ici.

c) *Quelle dose totale allons-nous donner?* — A priori, il semble qu'avec la technique que nous préconisons, la dose totale de dicoumarine prescrite soit absolument indéterminée. Et pourtant, nous croyons que ce produit ayant, à une certaine dose, une action voisine de la toxicité, des doses considérables doivent être absolument écartées.

Il nous semble que, pour une phlébite obstétricale, une dose totale variant entre 1.500 et 1.800 mg. doive être un maximum au-delà duquel on est en droit de se demander, avec Y. Bouvrain, si la M.B.H.C. n'a pas une action vasculaire toxique.

Nous pouvons donc maintenant tirer les conclusions suivantes :

— Nécessité de doser la prothrombine sanguine avant d'entreprendre toute thérapeutique;

— Faire baisser rapidement la prothrombinémie aux environs de 30 p. 100 le plus tôt possible, en donnant des doses fortes aussitôt : 750 mg., ou des doses fractionnées de 300 mg. toutes les quarante-huit heures;

— Maintenir cette hypoprothrombinémie contrôlée par des doses de 300 mg. tous les cinq à six jours;

— Au total, ne pas dépasser 1.800 mg.

2° A titre préventif.

Nous avons, au préalable, vu les indications de la thérapeutique préventive de la dicoumarine. D'autre part, nous

avons montré qu'Olivier et Mattei avaient pu voir se réaliser la lyse d'un caillot dont ils avaient favorisé la formation chez un chien ayant subi auparavant une dose convenable d'anti-K.

Il nous reste donc à envisager les doses que nous donnerons aux femmes prédisposées à la phlegmatia alba dolens. Nous pensons que, dès le troisième jour après l'accouchement et après dosage préalable de la prothrombine, nous prescrirons trois doses de 300 mg. à trois jours d'intervalle, avec un dosage de la prothrombine quarante-huit heures après chaque ingestion du produit.

Il reste toujours entendu que, si la deuxième prise de 300 mg. entraîne une hypoprothrombinémie voisine de 30 p. 100, il serait inutile et même dangereux de donner la troisième dose.

En conclusion, nous pensons donc que ce traitement préventif, ne s'adressant qu'à une catégorie bien déterminée d'accouchées, doit pouvoir, dans l'avenir, donner des résultats les plus satisfaisants.

D'autant plus que, si nous devons en croire les statistiques de la Maternité de l'Hôpital André-Boursier et celles de la Maternité de l'Hôpital Pellegrin, les phlébites *post partum* s'avèrent, ces dernières années, d'une symptomatologie beaucoup moins bruyante et d'une fréquence beaucoup moindre.

TECHNIQUE DE DOSAGE DE LA PROTHROMBINE SANGUINE

Avant d'entreprendre l'étude des complications observées, mentionnons la technique de dosage de la prothrombine sanguine que nous avons utilisée.

Au cours de notre chapitre sur la posologie, nous avons vu la nécessité de connaître la prothrombinémie. D'ores et déjà, nous nous empressons de signaler que, si le clinicien peut, en l'occurrence, se trouver satisfait d'une sensibilité de l'ordre de 5 à 8 p. 100, par contre il désire une technique simple, réalisable au lit du malade, nécessitant un appareillage peu compliqué et transportable, sans que l'on soit obligé, chaque fois, de faire appel au biologiste.

Après avoir consulté la thèse de Perrier (Bordeaux, 1943), nous avons conclu qu'il existait trois grands types de dosage de la prothrombine sanguine.

I. — Méthode de Quick.

Elle se fait sur plasma oxalaté secondairement recalcifié. Elle ne nous paraît pas applicable au lit du malade, car elle nécessite une manipulation longue et rigoureuse.

II. — Méthode sur sang total.

1° Méthode de Smith et ses collaborateurs. — Elle semble être d'un grand intérêt pratique. C'est celle que nous avons utilisée. Elle consiste à mettre en présence du sang du malade, soit 9 cm^3, avec 0 cm^3 1 de thromboplastine d'une fa-

brication des plus simples. Le pouvoir de coagulation en % du temps normal sera donné par le rapport suivant :

$$\frac{\text{Temps de coagulation du sang normal en sec.}}{\text{Temps de coagulation d'un sang malade en sec.}}$$

Par exemple : si le sang d'un sujet ayant subi une forte dose de M.B.H.C. donne 70'' et le sang normal 42'', le pouvoir de coagulation sera de $\frac{42}{70} = 60\ \%$.

Ce pouvoir de coagulation ainsi évalué n'a pas la prétention d'avoir une valeur numérique rigoureusement exacte à celle du taux de la prothrombine réel. Mais il nous paraît être un indice très sérieux et assez précis de la prothrombinémie que nous avons pu contrôler par des dosages correspondants à l'aide de la méthode de Quick dans les laboratoires du Docteur Servantie.

Pour la technique, nous avons utilisé :

— des tubes à hémolyse mesurant 10 × 75 et gradués à 1 cm³;

— une pipette graduée au 1/10 de cm³;

— deux seringues stériles avec aiguilles à ponction veineuse;

— une thromboplastine active :

a) soit une thromboplastine préparée à base de poumon de bœuf dans le laboratoire du Docteur Servantie;

b) soit de l'hémostatique Ercé de fabrication récente, qui s'est révélé être une thromboplastine commercialisée et donnant des résultats satisfaisants par la fixité des temps de coagulation que nous avons enregistrés chez l'individu normal. Néanmoins, la stabilité de ce produit ne permet pas un étalonnage fixe pour tous nos sujets; nous avons dû, chaque fois, avoir recours à un sujet témoin pour établir, par comparaison, le taux de prothrombine de nos malades. Ce produit se trouvant dans le commerce en ampoules de 2 cm³ nous paraît parfaitement apte à donner de précieux services

au médecin praticien qui peut l'utiliser au lit du malade. Nous tenons à remercier ici la Maison Robert et Carrière, qui a mis ce produit à notre disposition.

Nous avons opéré, pour faire cette évaluation, de la façon suivante : nous avons mis, dans chaque tube, 0 cm³ 1 de thromboplastine; nous avons prélevé, dans la veine du malade, 2 cm³ de sang; nous l'avons versé dans le tube contenant la thromboplastine jusqu'à concurrence de 1 cm³; nous avons fait la même opération sur un sujet sain, autant que possible toujours le même pour le même malade; et nous avons fait le rapport.

a) *Avantages de cette méthode.* — Elle ne nécessite qu'une instrumentation rudimentaire: on obtient très rapidement le résultat cherché.

b) *Inconvénients.* — Elle donne une sensibilité diminuée au-dessus de la normale, mais qui, dans les pourcentages qui nous intéressent, soit de 40 à 30 p. 100, paraît assez sensible; il est nécessaire de faire deux prises de sang : d'où il y aurait intérêt à posséder une thromboplastine stable.

En somme, il ne s'agit là que d'une méthode très imparfaite, mais dont l'approximation, à notre avis, est suffisante pour donner des résultats cohérents permettant ainsi de suivre la courbe de la prothrombinémie d'une malade en cours de traitement.

2° J.-P. Soulier a mis au point une nouvelle technique de dosage sur sang capillaire qui paraît des plus satisfaisantes. Elle est réalisable extemporanément au lit du malade; elle a ses avantages de simplicité et de rapidité, mais elle nécessite cependant une thromboplastine dont la préparation paraît assez difficile. De plus, elle demande une éducation manuelle des plus délicates, sans quoi elle conduit à des erreurs très considérables. Bref, cette méthode doit donner de très bons résultats après une longue pratique que nous

n'avons pas : c'est la raison pour laquelle nous ne l'avons pas utilisée.

III. — Electro-photométrique de Meunier.

Sa valeur paraît très discutée dans le dosage de la prothrombine sanguine dans la thèse de Soulier. Elle a été écartée immédiatement.

En somme, nous n'avons pas voulu faire œuvre de biologiste pur en adoptant la méthode de Smith, mais nous avons voulu, avant tout, rester dans le cadre clinique du praticien qui, en clientèle, désire donner de la dicoumarine, tout en contrôlant facilement la prothrombinémie.

Il est certain que la méthode de Soulier nous paraît plus satisfaisante; et il est regrettable, cependant, que nous n'ayons pas pu l'utiliser, faute de thromboplastine et d'expérience personnelle. Néanmoins, notre technique nous a permis, au cours de notre courte expérimentation, d'écarter tout danger de complications que nous allons étudier maintenant.

LES COMPLICATIONS OBSERVEES AU COURS DE L'ADMINISTRATION DE L'ANTI-K

Elles nous paraissent de deux ordres : complications hémorragiques d'ordre toxique et complications emboliques d'ordre mécanique. Mais, auparavant, nous croyons utile de préciser les contre-indications que l'étude précédente semble nous faire entrevoir.

Contre-indications.

L'expérience clinique que nous pouvons avoir aujourd'hui de ce produit, après des années d'essais, nous permet de dire que les incidents d'intolérance sont rarissimes et que la M.B.H.C. est parfaitement bien supportée par 99 p. 100 des malades. Comme elle n'influe pas sur le phénomène de la menstruation, elle peut être administrée très tardivement dans les suites de couches. Elle implique seulement une intégrité difficile à définir de la cellule hépatique et de l'appareil cardiovasculaire. Tous les facteurs devant entraîner une fragilité vasculaire, surtout au niveau des capillaires : hypertension, artériosclérose, artérite, auront besoin d'être pris en considération avant la mise en œuvre de la posologie que nous préconisons.

Enfin, signalons, avec Courtois et Beziaut, que si, au cours des phlébites suppurées, l'emploi des sulfamides est parfaitement compatible avec notre thérapeutique, par contre, cette dernière n'amène pas, dans la règle, l'amélioration notable que nous avons l'habitude de lui attribuer.

D'autre part, s'adressant ici à des femmes relativement

jeunes, puisque aptes à la gestation, nous pensons que très rares sont les contre-indications que nous pourrons signaler.

Néanmoins, au cours de la littérature, nombreux sont les accidents qui ont pu retenir l'attention des auteurs. Nous avons donc cherché à nous renseigner sur la fréquence de ces complications.

Evans en signale 14 p. 100 avec mort; Barker, Allen et Waugh, 10 p. 100; Y. Ravina, en France, nous signale une forte proportion d'accidents sérieux avec mort; Lehmann nous en indique 1/1.000; J. Facquet, R. Sassier et Mlle Kisch n'en signalent aucun; Jeanneret accuse quelques accidents hémorragiques; Sommar-Bruzelius nous fait part des statistiques suivantes :

4,8 p. 100 d'accidents au cours de traitement curatif;
4,4 p. 100 d'accidents à titre prophylactique;
9 p. 100 au cours de traitement sur des sujets présentant une thrombose antérieure à la thérapeutique.

Si nous sommes pessimiste, nous conclurons donc que la proportion de 10 p. 100 est la fréquence accidentelle de cette thérapeutique; mais qu'il nous soit permis d'interpréter l'irrégularité des résultats en signalant, d'une part, les doses considérables de dicoumarine que certaines malades ont absorbées, et, d'autre part, en signalant que ces malades ont été traitées pour affections médicales diverses; aussi ne rentrent-elles pas dans le cadre de notre étude et nous pensons que les contre-indications que nous venons de signaler semblent les intéresser. Enfin, certaines étaient d'un âge très avancé.

Néanmoins, nous ne tenons pas à nier la possibilité de complications graves à la suite de la thérapeutique que nous préconisons.

Accidents hémorragiques.

Ce sont ceux qui nous intéressent en premier lieu à cause de leur fréquence. Bingham a longuement étudié, chez le

chien, ce syndrome hémorragique après administration de dosé massive d'anti-K. A l'autopsie, il constate la présence d'abondantes hémorragies sous-cutanées et intramusculaires et de multiples hémorragies dans le tube digestif et les cavités pleurales. Néanmoins, à aucun moment il n'a pu trouver de lésion parenchymateuse significative, tant dans le foie et les reins que dans les autres organes. Parfois, on signale des signes de dégénérescence hydropique modérée du foie, mais rien de plus. D'autre part, ainsi que nous l'avons déjà signalé, il a constaté une forte dilatation des petites artères et des veines, mais pas de lésion vasculaire d'origine toxique.

Il résulte que la dicoumarine s'est révélée fortement hémorragissante à des doses assez considérables; il est regrettable que le taux de la prothrombinémie correspondante ne soit pas mentionné, car sûrement il serait inférieur au seuil que nous nous sommes fixé.

Chez nos phlébitiques, quels sont les accidents de cet ordre que nous sommes en droit de redouter?

Tout d'abord, ce sont quelques signes d'alarme parmi lesquels nous signalerons : purpura, apparition d'hématomes localisés aux lieux des injections hypodermiques, gingivorragies, épistaxis.

Ces différents petits incidents constituent un syndrome qui a pour caractère essentiel de se produire assez rarement : sa fréquence paraît être 4 p. 100; mais toujours avec un retard de trois à quatre jours sur la dernière administration d'anti-K.

A côté de ces petits accidents, il faut signaler des hémorragies moyennes qui peuvent jouer un rôle dans les retards apportés à la guérison de la maladie : leur fréquence semble être de 2 p. 100 : ce sont les hématuries, hémorragies digestives, hémoptysies, hémorragies utérines.

Ces derniers accidents ont particulièrement retenu notre attention.

En effet, après la délivrance, l'utérus peut être considéré comme étant le siège d'une large plaie qui, si nous donnons de la dicoumarine, pourrait avoir tendance à saigner.

Nous avons donc cherché dans la littérature purement obstétricale si de tels accidents avaient pu être signalés.

En réalité, quelques accoucheurs parisiens ont noté de légères modifications des lochies, inconstantes d'ailleurs, caractérisées par une abondance marquée dans la vingt-quatrième heure suivant l'ingestion d'anti-K. Ces pertes comprenant une partie de sang frais, mais de peu d'importance.

En conclusion, il nous paraît utile de signaler l'absence d'hémorragies utérines qui, par leur gravité ou par leur fréquence, nous fassent redouter un tableau clinique semblable à celui de l'hémorragie de la délivrance.

Nous pensons qu'étant donnée la période avancée où se trouvent ces femmes dans leurs suites de couches, le muscle utérin se trouve alors en mesure de réaliser une hémostase convenable, même après ingestion d'anti-K.

Enfin, nous signalerons des hémorragies importantes qui semblent représenter moins de 2 p. 100 des cas : ce sont des hémorragies intrapéritonéales, hémorragies diffuses, importantes qui peuvent immédiatement mettre la vie de la malade en danger.

Ces différentes considérations ont été prises dans l'intéressante communication de l'auteur scandinave Sommar-Bruzelius; mais qu'il nous soit permis de remarquer qu'elle s'intéresse à un champ thérapeutique beaucoup plus vaste que celui que nous envisageons ici; aussi est-on en droit de penser que la fréquence accidentelle que nous signalons doit être supérieure à celle qui doit exister chez les phlébites des accouchées.

Quelles sont les armes thérapeutiques dont nous disposons en face de ces accidents hémorragiques?

La notion d'antivitamine que nous avons tenu à préciser semble nous donner un moyen thérapeutique de combattre ces accidents. En effet, si, en théorie, la vitamine K nous paraît être l'arme la plus efficace pour combattre ces affections, en pratique son action nous paraît très problématique.

L'équilibre humoral ainsi détruit semble être très diffi-

cile à rétablir. On est alors en droit de se demander si l'atteinte hépatique, que nous nions pour ne pas l'avoir constatée microscopiquement, n'existe pas en réalité. La fonction prothrombigénique du foie ne se trouve-t-elle pas définitivement inhibée par des doses importantes, peut-être voisines de la toxicité?

En effet, des doses relativement faibles de l'ordre du gramme ont pu entraîner une hypoprothrombinémie qu'un traitement par la vitamine K a pu ramener à la normale.

Comme autres armes thérapeutiques, nous disposons de la transfusion de sang frais qui a donné des résultats très satisfaisants. Les quantités de sang sont d'environ 200 cm^3, répétées aussi souvent que le demande la gravité du syndrome hémorragipare.

Enfin, ces temps derniers, les travaux du Docteur Léger, à Bordeaux, semblent nous indiquer une nouvelle possibilité thérapeutique : la thrombine injectable qui n'a pas encore été utilisée dans une telle éventualité. Espérons que, dans un avenir prochain, des résultats intéressants pourront être publiés dans ce domaine.

A côté des accidents hémorragiques que nous venons de signaler, nous devons envisager maintenant la question du pouvoir emboligène de la dicoumarine, tant par son action propre sur le caillot que par la mobilisation prématurée des phlébites qu'elle semble permettre.

Accidents emboliques.

Il nous paraît, en effet, en invoquant la logique pure, que les embolies doivent être largement favorisées par l'administration d'un produit qui, tout en lysant le caillot, va permettre à celui-ci d'être entraîné dans le courant circulatoire.

Telle était notre opinion avant d'avoir consulté les communications de Sommar-Bruzelius et d'Allen et Barker.

Ces deux séries d'auteurs nous ont montré, par une étude

très approfondie, combien cette façon d'envisager le problème était erronée.

A titre préventif. — L'auteur scandinave a administré de la dicoumarine avant toute intervention chirurgicale :

Sur les 1.448 cas étudiés, il signale avoir eu des embolies pulmonaires mortelles dans la proportion de 0,16 p. 100, contre 0,49 p. 100 avant la thérapeutique préconisée, soit 1/3 des cas. Et, d'une façon générale, la proportion des thromboses et embolies postopératoires est descendue de 2,8 à 1,5 p. 100.

A titre curatif. — Ce même auteur nous indique n'avoir pas constaté une augmentation de fréquence chez les malades traitées. Le pourcentage de 3 p. 100 que nous signalent Allen et Barker reste inchangé après administration de M.B.H.C., même après une mobilisation sous dicoumarine pratiquée systématiquement par cet auteur scandinave, qui établit d'une façon statistique que l'évolution de ses phlébites se fait en moins de quinze jours.

La mobilisation sous dicoumarine ayant une action complémentaire à la modification humorale déjà signalée.

De tels résultats ne manqueront pas de nous étonner, et, en qualité de clinicien, nous avouerons ne pas avoir eu l'audace thérapeutique de cet auteur, dont on ne peut nier la sincérité dans son ouvrage très important que nous avons eu en main.

Comme interprétation de ces résultats statistiques, nous citerons à nouveau les expériences d'Olivier et Mattei et de Bingham, Meyer et Pohle, qui ont réalisé la lyse d'un caillot expérimental chez un chien traité auparavant par la dicoumarine. Il semble, en effet, que cette lyse soit des plus rapides, en rapport avec le tableau humoral, et facilitée par une augmentation de la lumière vasculaire, permettant ainsi au courant vasculaire d'avoir une intensité qui n'existait pas auparavant.

Le caillot se trouve très rapidement fractionné, chaque fraction devant subir une lyse rapide sans avoir le temps de venir donner, au niveau d'une alvéole pulmonaire, le tableau d'un infarctus pulmonaire.

De ces différentes considérations, nous pouvons conclure que la fréquence des accidents emboliques ne semble pas être augmentée au cours de la thérapeutique que nous préconisons, cette dernière restant toujours d'un grand intérêt par l'évolution remarquablement écourtée des phlébites ainsi traitées.

En effet, sans préconiser, avec l'auteur scandinave précédemment cité, une mobilisation précoce, nous croyons que les délais d'immobilisation après retour à l'apyrexie doivent être considérablement réduits.

Une période de vingt jours d'apyrexie avec une immobilisation du membre atteint dans une gouttière sera un maximum que nous n'observerons que dans des cas très graves pouvant faire redouter une rechute ou des embolies déjà préexistantes.

Enfin, à longue échéance, signalons que les différents auteurs ayant étudié cette intéressante question notent, comme dans la méthode de Nard, l'absence d'ankylose. Les malades intéressées ont marché quatre à cinq jours après le début de la mobilisation sans la moindre séquelle soit d'ordre trophique : œdème persistant, varices; soit d'ordre mécanique : ankylose partielle, pied bot phlébitique.

Parallèlement à ces accidents, nous devons signaler quelques petits incidents d'intolérance dont la fréquence est de 1,3 p. 100. Selon les réactions personnelles des sujets intéressés, nous pourrons observer :

— d'une part, des incidents d'ordre digestif : vomissements, nausées, sensation de malaise, diarrhée importante;

— d'autre part, d'ordre nerveux ou vasculaire : tendance à la syncope, palpitations, accélération du pouls et de la température.

En conclusion, nous pouvons signaler que, par comparaison aux avantages certains que présente cette thérapeutique, les complications observées sont des plus rarissimes, surtout chez nos malades accouchées ayant un organisme sain, apte à réagir énergiquement.

OBSERVATIONS

Observation I.

(Professeur agrégé Mahon.)

Mme C..., 25 ans, fit deux phlébites après les deux premiers accouchements.

Premier accouchement en mars 1943 : accouchement dystocique. Bassin rétréci. Forceps dans l'excavation après Delalande. Phlegmatia alba dolens typique.

Second accouchement en février 1944 : spontané. Phlébite pelvienne avec embolies pulmonaires.

Troisième accouchement le 12 février 1945 : Accouchement rapide. Légère hémorragie de la délivrance.

On fait un traitement préventif par anti-K, dont les résultats sont schématisés dans le tableau suivant :

Dates.	Temps de coagulation.	Doses d'anti-K.
16 février	6′	»
17 février	»	450 mg.
18 février	9′	»
21 février	7′	»
22 février	»	450 mg.
24 février	12′	»
26 février	10′	»
28 février	»	300 mg.
2 mars	13′	»
Total.....		1.200 mg.

Pas le moindre accident d'ordre phlébitique. La malade se lève dès les premiers jours de mars.

Quatrième accouchement le 4 février 1946.

Traitement préventif.

	Temps	Doses d'anti-K.
3e jour	»	300 mg.
5e jour	5'	»
7e jour	»	300 mg.
9e jour	10'	»

Suites de couches normales.

Conclusion. — Antécédents : 2 phlébites; malade jeune; traitement préventif durant les deux dernières grossesses; pas le moindre incident phlébitique; pas de complication.

Observation II.

(Professeur agrégé Mahon.)

Mme B..., 23 ans. Accouche en 1943 et fait, au 8e jour, une phlegmatia alba dolens des plus sévères.

Accouchemnt actuel le 16 mai 1945.

Préventivement, on lui fait prendre, dès le lendemain de son accouchement, thiazomide : total, 30 g.

Néanmoins, légère ascension du pouls et de la température le 5e jour.

On lui administre 300 mg. d'anti-K les 5e et 9e jours. Temps de coagulation, 7 minutes.

Exeat le 12e jour : pas le moindre accident phlébitique.

Conclusion. — Malade jeune ayant une phlébite dans ses antécédents obstétricaux; traitement préventif, 600 mg. d'anti-K; résultat satisfaisant; pas de complication.

Observation III.

(Professeur agrégé Mahon.)

Mme R..., I-pare, 34 ans, perd les eaux prématurément au voisinage du terme, le 11 décembre 1945 et accouche le 14. Forceps

bas à dilatation complète, petite épisiotomie. Fébricule dans les suites de couches (37°2-37°6 axil.). A cause de la rupture prématurée des membranes et de cette petite température, on donne de la thiazomide (30 g. en huit jours).

On redoute une phlébite chez cette malade, tant à cause de la fébricule que des antécédents familiaux (une sœur a fait après un accouchement une phlébite précoce, sévère, très longue, avec emboliès). Le 9e jour après l'accouchement, on donne 300 mg. de dicoumarine. Le lendemain, les lochies sont nettement plus abondantes et plus rouges sans qu'on puisse véritablement parler d'hémorragies.

La phlébite redoutée ne se produit pas et les suites ultérieures sont sans incident.

Conclusions. — Malade jeune; traitée préventivement pour antécédents phlébitiques; légères complications hémorragiques.

OBSERVATION IV.

(Professeur agrégé MAHON.)

Mme J..., II-pare, 42 ans.

Myomectomie, 1929 (Prof. Bégouin). Grossesse consécutive, accouchement et suites de couches sans incident. En 1943, sciatique traitée par radiothérapie, aménorrhée d'un an.

Deuxième grossesse actuelle : accouchement le 9 décembre 1945.

Suites de couches normales jusqu'au 9e jour, où l'on assiste à une ascension du pouls et de la température.

Température, 38°. Pouls, 100.

Au toucher, on trouve un utérus en involution, mais dur et douloureux.

On institue un traitement sulfamidé à la thiazomide : 41 g. au total.

Les 10e, 11e, 12e et 13e jours, clocher thermique au-dessus de 38°, allant jusqu'à 39°3. Régression.

Puis, le 15e jour, apparition d'une phlébite typique du membre inférieur avec douleur, œdème.

Immobilisation.

Anti-K : 300 mg. les 15e, 19e et 25e jours.

Léger état subfébrile du 18e au 21e jour.

Régression très rapide des signes physiques et fonctionnels.

Exeat le 29e jour, soit huit jours après la chute thermique.

La malade, pour se rendre chez elle, fait un voyage de 80 km. en voiture. Revenue chez elle, persistance d'un léger œdème, mais apyrétique.

Conclusion. — Phlébite typique ayant eu une évolution des plus rapides; quatorze jours; traitement curatif, 900 mg. d'anti-K; mobilisation huit jours après la chute thermique; absence de complications; traitement sulfamidé ayant lieu quelques jours avant ingestion d'anti-K.

Observation V (Inédite):

Mme V..., I-pare de 24 ans.

Accouche par les voies naturelles d'un garçon de 2 kg. 600, le 27 décembre 1945.

Les suites de couches sont absolument normales, apyrétiques.

Le 7 janvier, soit le 11e jour, lever de quelques minutes. Le soir, la température est à 37°.

Le 9 janvier 1945, 13e jour, vers 4 heures du matin, apparition de douleurs extrêmement violentes dans la jambe gauche. Œdème très important remontant jusqu'à la ceinture à type cœruléa. Température, 37°1. Pouls, 60.

On donne 5 comprimés d'anti-K. Immobilisation.

Le soir, les douleurs paraissent diminuer; la jambe est moins tendue et moins chaude, et le pli de l'aine ne bombe pas.

Le 10 janvier, reprise des douleurs. Ascension du pouls et de la température (38°). Quelques lochies très légèrement fétides.

Le 13 janvier, état stationnaire. Dosage de la prothrombine, anti-K.

Nouvelle diminution des phénomènes douloureux et de l'œdème.

Le 15 janvier, température sensiblement normale. On est au

20e jour. Quelques paroxysmes douloureux. L'œdème a régressé, mais persiste aux deux tiers inférieurs du membre.

Le 16 janvier, pour hâter la régression des phénomènes locaux, on redonne de l'anti-K.

Le 24 janvier, les douleurs ont totalement disparu. Le genou a absolument repris son volume normal. Seule la partie inférieure du mollet et de la jambe reste œdématiée.

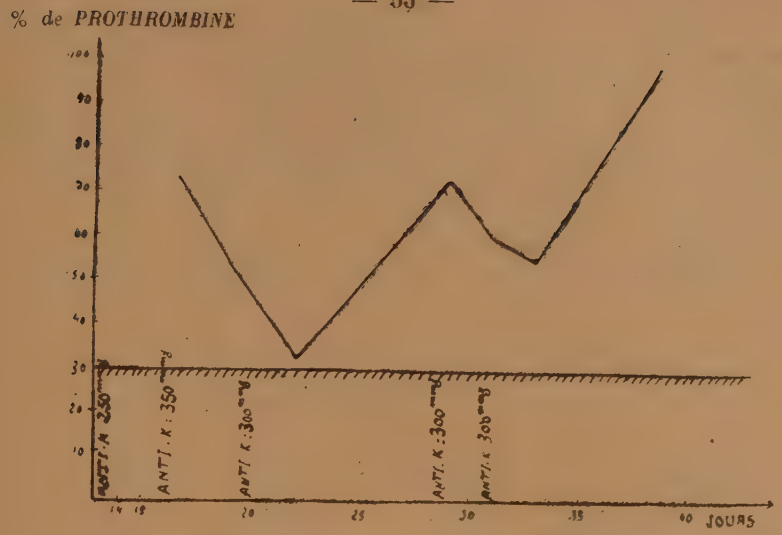
Le 25, on redonne de l'anti-K.

Le 28, brutalement, apparition d'une légère oppression avec point de côté gauche. Cœur accéléré. Le tout dure 20 minutes. Quelques quintes de toux sans expectoration.

Le 29, persistance du point de côté.

Le 3 février, mobilisation passive et active du membre. Toute la jambe est totalement désenflée, sauf au niveau du mollet. On ne perçoit pas de cordon veineux. Pas la moinde ankylose.

Dates	Taux de prothrombine	Temps de coagulation	Dose anti-K
13e jour	»	»	250 mg.
17e jour	75 %	»	350 mg.
19e jour	54 %	7'	»
20e jour	»	»	300 mg.
22e jour	33 %	4'	»
29e jour	72 %	5'	300 mg.
31e jour	62 %	»	»
32e jour	»	»	300 mg.
34e jour	56 %	»	»
39e jour	100 %	3,3	»
		TOTAL.....	1.500 mg.



Conclusion. — Malade jeune; phlébite totale ayant évolué avec une symptomatologie minime; durée totale, vingt-cinq jours; immobilisation, vingt et un jours; pas d'ankylose; dose totale, 1.500 mg.; embolie discutable.

Observation VI.

(Maternité Pellegrin.)

Mme X..., I-pare de 26 ans, sans antécédents notables.

Accouche le 29 novembre en présentation du siège décomplète, mode des fesses.

Le 4e jour, la malade accuse une légère pesanteur au niveau de la jambe droite, avec une légère fébricule.

Le 6e jour, la douleur persiste et se précise sur tout le trajet veineux, surtout vive au niveau de la racine de la cuisse. On administre 300 mg. d'anti-K.

Dans les jours qui suivent, régression rapide de la symptomatologie précédente.

Le 12e jour, la malade éprouve une vive douleur au niveau de la jambe gauche, avec œdème. Mensuration au niveau du mollet : M. I. G., 36 cm.; M. I. D., 33,5. Douleur au niveau du trajet veineux. La recherche du choc rotulien est positive.

Ascension du pouls et de la température.

Le 13e jour, on administre 300 mg.

Dans les jours qui suivent, régression rapide des phénomènes subjectifs. Seul persiste un léger état subfébrile, qui disparaît le 17e jour.

Mobilisation le 33e jour.

Exeat le 35e jour. Persistance d'un léger œdème. Pas d'ankylose.

Dates	Taux de prothrombine %	Dose anti-K
6e jour	120	300 mg.
8e jour	95	»
12e jour	95	300 mg.
14e jour	40	»
16e jour	60	»
19e jour	80	»
20e jour	80	»
23e jour	78	»
35e jour	92	»

Conclusion. — Phlébite double ayant évolué très rapidement; rechute six jours après ingestion de 300 mg.; hyperprothrombinémie de la grossesse; ankylose restreinte; persistance d'un léger œdème; mobilisation après seize jours d'apyrexie; évolution rapide des deux phlébites avec minimum de symptomatologie; malade jeune.

Observation VII.

(Hôpital Pellegrin, Maternité.)

Mme P..., I-pare de 19 ans, entre en travail le 20 novembre. Accouchement assez long. Siège complet. Sans intervention.

Le 5e jour, la malade accuse une douleur thoracique gauche assez vive, légèrement dyspnéique, sans objectivation hémoptoïque ou sthétacoustique.

Le 6e jour, ascension du pouls et de la température.

Le 9e jour, œdème de la cuisse gauche, circulation collatérale. Douleur provoquée sur tout le trajet veineux.

Le 11e jour, phlébite typique gauche. Immobilisation. Anti-K, 300 mg. Sitôt après ingestion des comprimés, impression de soulagement.

Le 14e jour, état stationnaire. Anti-K, 300 mg.

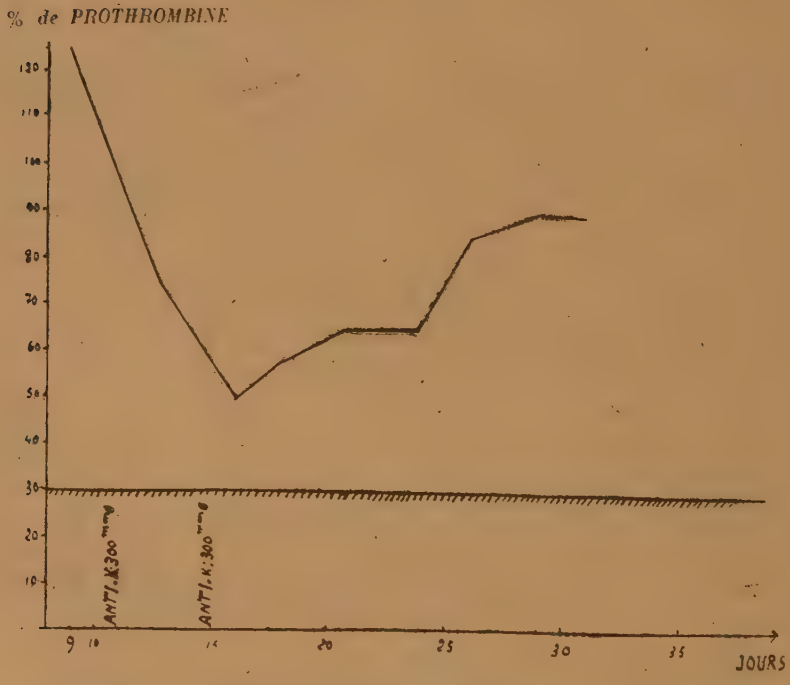
Le 15e jour, régression nette de la douleur et chute de la température.

Le 18e jour, malade apyrétique.

Le 35e jour, mobilisation du membre.

Le 40e jour, exeat; absence de séquelles.

Dates	Temps de coagulation	Taux de prothrombine %
9e jour	8′	125
12e jour	8′	75
15e jour	12′	50
17e jour	11′	57
20e jour	7′	65
23e jour	8′	65
25e jour	»	83
28e jour	»	90
30e jour	»	90



Conclusion. — Malade jeune; traitement trop tardif : aurait dû être préventif; régression du pouls et de la température six jours après le début de l'ingestion de l'anti-K; mobilisation après dix-sept jours d'apyrexie; absence de séquelles; durée totale de la maladie : vingt-sept jours; dicoumarine ne paraît pas emboligène; les embolies ne se sont pas reproduites; hyperthrombinémie de la grossesse.

Observation VIII.

(Professeur agrégé Mahon.)

Mme X..., III-geste de 30 ans, ayant fait un avortement avec infection.

On pratique un curage le 13 février 1945.

Dans les jours qui suivent, début de péritonite. Contracture abdominale; glace sur le ventre; sulfamides.

Mais, le 7e jour (20 févr. 1945) : apparition d'une phlébite gauche. Vive douleur sur tout le trajet veineux.

Ascension du pouls et de la température.

Le 27, on administre 300 mg. anti-K. Temps de coagulation, 13 minutes.

Le 28, on administre 300 mg. anti-K. Temps de coagulation. 13 minutes.

Malade apyrétique dans les jours qui suivent.

Régression des phénomènes subjectifs.

Exeat le 30e jour.

Conclusion. — Petite phlébite, traitée tardivement : 300 + 300 = 600 mg.; durée, vingt-trois jours; mobilisation après dix jours d'apyrexie; résultat satisfaisant; absence de complications; traitement par sulfamides avec ingestion d'anti-K.

Observation IX.

(Professeur agrégé Mahon.)

Mme L..., âgée de 40 ans, ayant eu, dans ses antécédents, quatre accouchements normaux.

Le 5e accouchement nécessite une césarienne corporéale entraînant hémorragie.

Le 6e accouchement se situe le 2 février 1945.

Accouchement spontané sans incident.

Les suites sont très simples, apyritiques, jusqu'au 4e jour, où brusquement embolie pulmonaire.

Le 6e jour, on fait absorber 300 mg. d'anti-K.

Le pouls est à 105, la température à 39°.

Simultanément, on fait : éphédrine, gardénal, bicarbonate de soude, spasmalgine.

Le 20e jour, on mesure le temps de coagulation sanguine, 10 minutes.

Lever le 30e jour.

Conclusion. — Traitement curatif pour embolie pulmonaire; dose, 300 mg.; malade d'âge moyen; pas de complications emboligènes ni complications générales.

Observation X.

(Professeur agrégé Mahon.)

Mme F..., I-pare de 28 ans.

Ayant de gros antécédents phlébitiques maternels.

Accouchement le 2 avril 1945, rupture prématurée des membranes.

Accouche d'un gros enfant. Méthode Delalande.

Infection amniotique. Traitement sulfamidé deux jours avant l'accouchement et dix jours après, jusqu'à concurrence de 44 g. Glace sur le ventre. Anomalie de dilatation. Forceps. Méthode Delalande.

Néanmoins, état subfébrile au-dessus de 38° du 8e au 10e jour, avec douleur au niveau de l'aine droite.

On fait le traitement suivant :

Dates	Temps de coagulation	Dose anti-K
7e jour	4′	300
9e jour	»	300
11e jour	8′	»
20e jour	4′30	300
25e jour	6′30	»
	Total.....	900

Amélioration rapide.

Cure de thiozamide du 29e au 34e jour : état subfébrile. Quitte le service le 36e jour.

Revenue chez elle, présente des troubles légers de la marche, mais ni ankylose ni œdème appréciable.

Conclusion. — Phlébite abortive; traitement curatif, 900 mg.; malade jeune; durée de la maladie, vingt-sept jours; mobilisation après dix jours d'apyrexie; pas de complications; traitement sulfamidé après thérapeutique par la dicoumarine.

Observation XI.

(Professeur agrégé Mahon.)

Mme A..., II-pare de 34 ans.

Premier accouchement en 1939 avec phlébite double et embolie.

Accouchement spontané le 9 mars 1945.

Suites subfébriles.

Pesanteur dans le membre inférieur droit, qu'il est difficile d'interpréter en raison des séquelles.

Pouls à 96. Température, 37°8.

Mensuration : J. G., 35; J. D., 36,5.

On fait le traitement suivant :

Dates	Temps de coagulation	Dose anti-K
5e jour	3′	300 mg.
7e jour	3′	300 mg.
9e jour	5′	150 mg.
13e jour	8′	200 mg.
21e jour	5′	250 mg.
	Total.....	1.200 mg.

Dans les jours qui suivent, régression des phénomènes douloureux et de l'œdème.

Malade apyrétique le 21e jour. Lever le 36e jour. Pas d'œdème. Pas d'ankylose.

Conclusion. — Phlébite abortive; traitement curatif,

1.200 mg.; âge moyen; durée de la maladie, trente jours; lever après seize jours d'apyrexie; pas de complications.

Observation XII.

(Professeur agrégé Mahon.)

Mme F..., III-pare.

Accouchement actuel : césarienne tardive pour dystocie par gros enfant, avec arrêt de progression et début d'infection amniotique.

Césarienne atypique par suite du volume de l'enfant, 3 kg. 200.

Péritonite post-césarienne ne cédant pas aux sulfamides.

Pénicilline : guérison rapide.

Mais menace de phlébite gauche le 21e jour.

Mensuration : J. D., 29 cm.; J. G., 30 cm. Temps de coagulation, 6 minutes.

On administre deux fois 300 mg. anti-K.

On laisse lever la malade. Le 25e jour, temps de coagulation, 10 minutes.

La malade revient dans le service quinze jours après son exeat : sa jambe gauche est œdématiée comme après une phlébite.

Conclusion. — Phlébite abortive; traitement anti-K, 600 mg.; mobilisation précoce; quelques séquelles d'ordre trophique, œdème; traitement : sulfamide et pénicilline avant traitement par dicoumarine.

Observation XIII.

(Maternité de Pellegrin.)

Mme M..., I-pare de 26 ans.

Accouchement ayant nécessité forceps pour arrêt de progression du mobile fœtal.

Suites de couches subfébriles. Sulfamides ayant amené l'apyrexie. Le 7e jour, température, 37°8; pouls, 120. Douleur au niveau

de l'aine gauche. Pas d'œdème de la cuisse ni du mollet. Pas de lochies fétides. T. V. négatif.

Le 8e jour, état stationnaire. Taux de prothrombine, 75 %. Temps de coagulation, 7 minutes. On administre 300 mg. d'anti-K.

Le 9e jour, régression brutale de phénomènes objectifs et subjectifs. Pas d'immobilisation.

Le 10e jour, taux de prothrombine, 40 %. Temps de coagulation, 13 minutes.

Le 16e jour, la malade est levée depuis deux jours. Temps de coagulation, 10 minutes. Taux de prothrombine, 85 %.

Conclusion. — Phlébite très discutable; observation intéressante au point de vue posologie anti-K; dose, 300 mg.; malade ayant reçu traitement sulfamidé.

Observation XIV.
(Docteur Faugère.)

I-pare de 24 ans, ayant eu une poliomyélite à l'âge de 1 an 1/2.

Atrophie de la jambe droite avec raccourcissement.

Accouche le 1er février 1946.

Césarienne pour bassin asymétrique. Présentation du siège. Suites opératoires des plus normales. Elle est apyrétique.

Le 11e jour, douleur prétalonnière gauche.

Le 12e jour, ascension du pouls et de la température; la douleur s'accentue et se précise sur tout le trajet veineux. Pas d'œdème, sauf au niveau de la cheville, où il reste très discret.

Les 13e, 14e, 15e jours, on donne à la malade 6 comprimés d'anathrombase.

Rémission thermique le 17e jour.

Les phénomènes subjectifs et objectifs ont disparu en presque totalité. Nouvelle ascension thermique le 18e jour et les jours suivants. Chaque soir, la malade accuse 38°3-38°5.

Le 20e jour, le taux de prothrombine est de 67 %.

Les 21e et 23e jours, on donne 300 + 300 = 600 mg. d'anathrombase.

Le 25e jour, malade apyrétique.

Guérison.

Conclusion. - Phlébite décapitée évoluant encore à bas bruit, malgré une thérapeutique précoce et intense.

Dose totale, 1.500 mg.

Observation XV.

(Professeur agrégé Mahon.)

Mme R..., III-pare de 31 ans.

Fait une fausse couche assez avancée en 1939.

En 1941, accouchement prématuré de 8 mois : enfant mort-né après l'accouchement.

En 1944, après traitement spécifique, accouchement à terme : enfant vivant.

Le 14 septembre 1945, accouchement d'un gros enfant en présentation du siège. Gros délabrement du périnée.

Suites de couches subfébriles. Malade apyrétique le 7e jour.

Se lève le 13e jour, lorsque, le 14e jour, embolie pulmonaire.

Le lendemain, ascension du pouls et de la température. On lui administre 300 mg. d'anti-K. Temps de coagulation, 7 minutes.

La malade garde le lit. Retour à l'apyrexie.

Le 24e jour, on redonne 300 mg. d'anti-K.

Le 27e jour, crise d'angor, que l'on attribue à la répétition de petites embolies : on fait une cure de sulfamides ; 49 g. T. A. : 13-8.

Le 38e jour, nouvelle embolie G. typique avec nouvelle ascension thermique. Rubiazol, 10 comprimés.

Immobilisation, vingt jours.

Malade apyrétique.

Exeat très tardif.

Conclusion. — Malade jeune ayant des antécédents spécifiques incertains; traitement préventif après embolie pulmonaire : deux fois 300 mg. à neuf jours d'intervalle, n'ayant pas empêché la thrombose d'évoluer ni les embolies de se reproduire; sulfamidothérapie; résultats discutables.

DISCUSSION DES OBSERVATIONS

Après l'exposé de ces observations, que nous eussions souhaitées beaucoup plus nombreuses, nous allons discuter les résultats que nous venons de mentionner, en suivant le même plan que durant l'exposé précédent.

A. — Tout d'abord, si nous reprenons les indications du traitement des phlébites *post partum* par la dicoumarine, nous nous rendrons compte que :

1° *Du point de vue préventif*, nous regrettons vivement de n'avoir que trois observations à signaler.

Cependant l'observation I nous paraît des plus démonstratives, car, après deux phlébites sérieuses, il semblait probable que cette malade fasse, à la suite de ces deux autres accouchements, quelques accidents d'ordre phlébitique.

Par contre, les observations II et III paraissent moins probantes.

D'autre part, nous reconnaissons que l'action préventive de la dicoumarine peut prêter à discussion, le clinicien étant toujours en droit de se demander si la malade n'aurait pas fait une certaine affection même s'il n'avait pas fait la prévention de cette même affection.

Néanmoins, nous avons tenu à publier ces trois observations, qui semblent confirmer l'action préventive de la dicoumarine, déjà décrite par Lehmann et Sommar-Bruzelius.

2° *Au point de vue curatif* : Dans l'ensemble, toutes les malades ont été traitées avec précocité, l'observation VII faisant exception; néanmoins les résultats furent des plus satisfaisants.

Certaines de nos accouchées accusaient des signes de phlébite certaine, les autres présentaient une symptomatologie réduite au minimum, rendant presque discutable la réalité de la phlébite. C'est la raison pour laquelle nous avons tenu à faire la distinction suivante selon l'évolution et la symptomatologie.

Les observations IV, V, VI, VII, VIII, IX, XV, nous présentent des phlébites typiques, parfaitement établies cliniquement, donc traitées assez peu précocement, mais avec une efficacité suffisante.

Les observations X, XI, XII, XIII, XIV, nous signalent les cas cliniques de malades traitées très précocement. L'évolution de leur phlébite s'est faite avec le minimum de symptomatologie.

Certaines semblent s'être confirmées (obs. IX, X, XI, XII, XIV), puisque ces accouchées vont rester légèrement fébriles pendant quelques jours et ont présenté quelques signes locaux. Par contre, l'observation XIII reste négative, même après le traitement. Peut-on conclure que cette accouchée n'aurait pas fait de phlébite ? Nous ne saurions répondre affirmativement. Nous avons tenu à publier cette observation, car elle représente un type de nombreux cas cliniques que nous avons rencontrés au cours de notre expérimentation. Il s'agit, en effet, de ces malades qui, au septième jour après leur accouchement, font un syndrome que l'on peut prendre, à tort ou à raison, pour celui d'une phlébite au début. Nous croyons qu'étant donné le peu de danger que représente la thérapeutique de l'anti-K, il est utile de réaliser, chez ces accouchées, une hypoprothrombinémie salutaire à la guérison rapide de toute phlébite.

B. — L'action de la dicoumarine nous paraît dans toutes nos observations d'une efficacité variable, mais certaine.

a) Nous avons fait varier la prothrombinémie ou la coagulation sanguine d'une façon très précise et avec le maximum de sécurité. Les observations du Professeur agrégé Mahon nous montrent qu'en l'absence de dosage de la prothrombine,

la mesure du temps de coagulation en tubes est une mesure assez grossière, mais qui, par des variations indéniables dans le sens de l'allongement, indique l'action certaine du produit. Nous avons indiqué qu'elle a pour sérieux inconvénient de ne pas nous renseigner sur le seuil critique à ne pas dépasser.

Durant notre expérimentation personnelle, nous avons pu suivre, à l'aide de courbes, les observations V, VI, VII, la prothrombinémie réalisant ainsi le maximum de sécurité dans l'évolution de notre thérapeutique.

Nous regrettons de n'avoir pas pu étudier la viscosité sanguine de nos malades à la lumière de la récente communication du Docteur Servantie et du Docteur Pitous, ces deux auteurs ayant établi qu'il existait chez toute phlébitique une modification de la viscosité sanguine.

Pour des raisons purement matérielles, nous n'avons pas pu étudier cette question des plus intéressantes, laissant ainsi le champ ouvert à des recherches ultérieures.

b) Du point de vue clinique, la majorité de nos phlébites ainsi traitées ont évolué vers la guérison, en vingt et trente jours.

La période d'état de la maladie a duré en moyenne cinq à six jours, avec un léger état subfébrile qui, souvent, ne dépassait pas 38°.

Toutes nos malades ont accusé, à des degrés différents, une régression, nette mais passagère, des phénomènes douloureux sitôt après l'ingestion de 6 comprimés de dicoumarine à 50 mg.

Ces signes physiques et fonctionnels ont disparu dès que ces malades sont redevenues apyrétiques.

L'immobilisation ne fut pas toujours très rigoureuse et, sans aller à une mobilisation sous dicoumarine, comme le préconise Sommar-Bruzelius, nous devons avouer que nos malades ont mobilisé leur membre avant l'autorisation de leur médecin.

C. — La posologie qui fut suivie ne fut pas toujours aussi importante et aussi précoce que nous pourrions le préconiser actuellement.

D'une façon curative : aucune de ces malades n'a reçu une dose importante au début. Néanmoins, dans les observations V, XI et XIV, nous signalons avoir pu atteindre un total de 900 à 950 mg. en une période variant entre trois et huit jours.

Les doses d'entretien ont été données tous les cinq à six jours et furent de l'ordre de 300 mg. La dose totale s'échelonne toujours sur quinze jours maximum et a pu atteindre 1.500 mg. (obs. V et XIV).

D'autre part, l'observation VI nous indique que 300 mg. de dicoumarine semblent être une dose trop faible pour amener la guérison d'une phlébite certaine. Notre malade ayant fait une rechute au niveau de son autre jambe, il semble donc que, dans l'ensemble, notre posologie soit un peu trop timide et inférieure au seuil d'efficacité.

En particulier dans l'observation XV, nous croyons, avec le Professeur agrégé Mahon, que, loin de favoriser les embolies pulmonaires, la dose d'anti-K prescrite fut tout à fait insuffisante.

En effet, à la lumière de la posologie que nous préconisons, nous ne pensons pas avoir favorisé la formation d'embolies en donnant 600 mg. de dicoumarine en neuf jours; bien au contraire, nous pensons qu'une dose plus considérable d'anti-K répartie en des prises beaucoup plus rapprochées aurait amené une évolution peut-être plus satisfaisante de la phlébite de cette accouchée.

Très souvent, l'ingestion d'anti-K a été précédée ou suivie d'une cure sulfamidique : il ne nous semble pas que les résultats immédiats ou éloignés aient eu à en souffrir. Nous tenons cependant à souligner l'inefficacité de la dicoumarine sur l'élément infectieux : c'est la raison pour laquelle nous ne saurions déconseiller, mais encourager l'association sulfamide-dicoumarine, étant donnée l'origine infectieuse que cer-

tains auteurs reconnaissent aux phlébites, à condition, toutefois, que le bon fonctionnement de la cellule hépatique le permette.

D'une façon préventive : La posologie utilisée nous paraît dans l'ensemble satisfaisante.

D. — La technique de dosage que nous avons utilisée semble avoir été d'une précision suffisante.

Les courbes que nous avons réalisées nous paraissent parfaitement cohérentes; le seuil de 30 p. 100 n'a jamais été dépassé. D'autre part, si nous examinons les observations de M. le Professeur agrégé Mahon, nous remarquons que les temps de coagulation supérieurs à dix minutes ont toujours été considérés comme un seuil critique, parfois dépassé, mais au-delà duquel notre thérapeutique présentait quelques risques.

Selon les conceptions de Perrier, nous avons trouvé, chez les malades que nous avons suivies, soit des hypoprothrombinémies de l'ordre de 70 p. 100, soit des hyperprothrombinémies de l'ordre de 120 ou 125 p. 100. D'autre part, des dosages épars, faits à différentes accouchées de la Maternité de Pellegrin, ont confirmé les résultats que nous signale cet auteur, à savoir l'aussi grande fréquence des hyper comme des hypoprothrombinémies chez les accouchées récentes.

E. — Pour notre expérimentation, nous avouons n'avoir pas de complications nettes et importantes à signaler. En effet, nos malades, jeunes dans l'ensemble, ont parfaitement bien toléré les doses de dicoumarine que nous leur avons administrées. Nous n'avons jamais constaté le moindre vomissement ni la moindre douleur abdominale chez les sujets traités.

Le bilan des complications hémorragiques que nous avons pu constater se solde négativement ou presque.

Seule l'observation III est intéressante à ce sujet, puisqu'elle nous signale quelques modifications au niveau des

lochies, qui n'avaient néanmoins pas l'aspect de véritables hémorragies.

Au sujet des complications emboliques, deux observations seulement vont retenir notre attention :

— L'observation V, qui nous paraît fort douteuse.

En effet, le syndrome qu'accusa notre malade dans le cours de sa phlébite peut être interprété comme celui d'un infarctus pulmonaire, mais il y manque la signature des crachats hémoptoïques, ainsi que les signes auscultatoires qui ont fait défaut.

— Par contre, l'observation XV prête à discussion.

Nous avons déjà indiqué que la posologie nous y paraît insuffisante. Maintenant, peut-on se demander quel aurait été le devenir de cette malade si M. le Professeur agrégé Mahon ne lui avait pas donné de l'anti-K.

Si nous devons nous rapporter aux statistiques déjà citées, nous croyons que cette malade aurait eu davantage de chances de faire des accidents emboliques beaucoup plus sérieux, les embolus n'étant pas en voie de lyse. D'autre part, le caillot initial aurait sûrement été beaucoup plus important, entraînant une symptomatologie en conséquence.

Si, au cours de cette observation, nous avons constaté des embolies à répétition, il semble que nous ne pouvons pas en rendre responsable la dicoumarine, qui, administrée à plus forte dose, aurait réalisé une lyse plus rapide et plus importante du caillot.

La conséquence immédiate de l'absence de complications emboliques et de l'évolution rapide de nos phlébites ont permis ce que nous avons appelé la mobilisation prématurée de nos malades.

Très vite, nos accouchées, ne souffrant plus et constatant avec nous l'état satisfaisant de leur jambe, nous ont demandé d'abandonner leur gouttière et de se lever... C'est avec prudence que nous avons accepté d'accéder à leur désir.

Si nous faisons le bilan de nos observations, nous indi-

querons que la période d'immobilisation après chute thermique a duré entre huit et vingt et un jours.

Ces variations considérables tendent à montrer :

— D'une part, l'évolution plus ou moins satisfaisante des différentes phlébites observées.

Les résultats d'ensemble que nous avons pu observer durant nos 15 observations se soldant de la façon suivante :

3 observations préventives assez démonstratives (obs. I, II, III);

5 observations curatrices indiscutables (obs. IV, V, VI, VII, VIII, IX);

4 observations curatrices concernant des phlébites traitées très précocement et ayant évolué avec une symptomatologie réduite au minimum, donc pouvant bénéficier du doute (obs. X, XI, XII, XIII);

2 observations pouvant faire naître une critique (obs. XIV, XV).

— D'autre part, une réaction, variable avec chaque sujet, à la thérapeutique que nous préconisons.

— Enfin la thérapeutique qui a pu être utilisée ne correspond pas toujours à celle que nous préconisons actuellement en fin d'expérimentation.

Il n'en reste pas moins intéressant de constater que la longue période d'immobilisation préconisée autrefois se trouve ainsi à jamais révolue. A la lumière de ces constatations, nous ne croyons pas possible d'établir, au cours du traitement que nous conseillons, une durée d'immobilisation fixe applicable à tous les sujets; mais nous croyons que cette marge de sécurité doive être considérablement réduite, surtout en fonction de l'évolution des signes cliniques.

A la suite de ces mobilisations prématurées, nous avons rarement observé des cas d'ankylose. Dans l'ensemble, nos malades ont marché le jour de leur exeat.

La persistance de quelques œdèmes doit être néanmoins mentionnée.

Nous pouvons donc conclure cette courte discussion en indiquant que, à la lumière de ces observations, la dicoumarine semble améliorer considérablement le devenir des phlébites *post partum*, qui évoluent avec une rapidité certaine et une symptomatologie réduite au minimum.

CONCLUSIONS

De ces considérations, nous avons pu déduire que :

I. — *La dicoumarine présente une action certaine, tant dans la prophylaxie que dans le traitement curatif des phlébites après l'accouchement.*

a) *Nous avons pu constater, au point de vue clinique :*

1° *Des résultats immédiats,* qui sont :

— Une diminution des phénomènes douloureux, sitôt après l'ingestion de dicoumarine;

— Une symptomatologie réduite au minimum;

— La durée totale de la maladie est considérablement raccourcie, de l'ordre de trente jours environ;

— La mobilisation peut être reprise moins de vingt et un jours après le début de l'apyrexie.

2° *Les résultats éloignés* que nous avons enregistrés sont :

— L'absence de troubles trophiques : œdème déclive, varices;

— L'absence de troubles mécaniques : pied bot, déformation, ankylose.

b) *Nous avons pu remarquer, au point de vue biologique,* que l'ingestion de dicoumarine à dose convenable provoque un *abaissement du taux de la prothrombine sanguine* et un allongement du temps de coagulation, sans qu'il y ait parallélisme exact entre ces deux mesures.

Cette hypoprothrombinémie est maxima quarante-huit heures après l'ingestion du médicament et remonte le septième jour.

II. — *Nous pensons que la posologie devrait se faire sous contrôle du taux de la prothrombine sanguine*, mais il n'est pas impossible d'obtenir des résultats satisfaisants en se fixant uniquement sur le temps de coagulation.

Pour ce faire, nous croyons que l'on doit utiliser :

a) *Une dose d'attaque*, qui doit être précoce :

— Soit sous forme d'une dose importante de l'ordre de 750 mg., c'est-à-dire 15 comprimés en vingt-quatre heures;

— Soit à l'aide de doses fractionnées de 300 mg., répétées toutes les quarante-huit heures jusqu'à obtention d'une prothrombinémie de l'ordre de 30 %, qui nous paraît être le seuil critique autour duquel doit se limiter l'hypoprothrombinémie.

b) *La dose d'entretien* doit être d'environ 300 mg., répétée tous les six à sept jours, afin de maintenir la prothrombinémie aux alentours du seuil critique aussi longtemps que la symptomatologie le réclame.

c) *La dose totale* à ne pas dépasser est de l'ordre de 1.800 à 2.000 mg.

III. — *Le dosage* de la prothrombinémie représente une donnée importante, mais non indispensable à la conduite de la posologie. Nous avons mis au point une technique utilisant une thromboplastine commercialisée et un matériel à la portée de tout médecin praticien. La recherche faite au lit du malade fournit une directive immédiate.

IV. — *Nous ne pensons pas avoir de contre-indication majeure* chez les accouchées, mais l'insuffisance hépatique, la fragilité vasculaire, doivent faire surseoir au traitement.

V. — *Nous n'avons observé que de rarissimes complications*, qui peuvent être :

— *Soit d'ordre hémorragique* : d'autant plus bénignes que nous aurons suivi une posologie prudente.

Nous pourrons les combattre :

— Ou bien à l'aide de transfusions répétées;

— Ou bien à l'aide de vitamine K, mais à la seule condition que la dose d'anti-K ingérée au préalable ne dépasse pas 1 gramme.

— *Soit d'ordre embolique*, qui peuvent exister avec une fréquence égale à celle que l'on observe dans toute phlébite.

La dicoumarine nous paraît donc être un médicament apte à améliorer considérablement le pronostic des phlébites post partum, *tant par son action curative certaine que par son action préventive indéniable.*

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
R. DUPÉRIÉ.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
M. RIVIERE.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 25 février 1946.
Le Recteur de l'Académie,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

Bouvrain (Y.). — A propos de l'action anticoagulante de la méthylène *bis* hydroxicoumarine. *Paris médical*, 1945, n° 11.

— L'action anticoagulante des dérivés de la coumarine. *Presse médicale*, n° 31, 4 août 1945.

— A propos de l'action anticoagulante de la méthylène *bis* hydroxycoumarine. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, mars-avril 1944.

Lantuéjoul et Le Lorrier, Lacomme, Courtois et Béziaut. — A propos du traitement des phlébites par l'antivitamine K. *Société de gynécologie et d'obstétrique de Paris*, déc. 1944.

Velluz (Léon). — Acide pontholénique. *Bulletin de la Société de chimie biologique*, t. XVII, n^{os} 1-3, janvier-mars 1945.

Jeanneret (Henri). — Contribution à l'étude de l'action anticoagulante de la dicoumarine synthétique sur l'organisme humain. *Société de gynécologie et d'obstétrique*, n° 9, t. 44, 1945.

— Contribution à l'étude de l'action anticoagulante de la dicoumarine synthétique sur l'organisme humain. *Schweizerische medizinische wochenschrift*, t. 74, n° 25, 24 juin 1944, pp. 696, 700, et *Presse médicale*, 30 juin 1944, n° 26.

Meunier (P.) et Mentzer (Ch.). — A propos du « Di-coumarol », autre vitamine K. *Presse médicale*, n° 28, 14 juill. 1945, p. 390.

Giraud-Dangel (H.). — Un nouvel anticoagulant : le dicoumarol. *Presse médicale*, n° 24, 16 juin 1945, p. 328.

Olivier et Mattei. — Action anticoagulante d'un dérivé de la dicoumarine. *Presse médicale*, 17 févr. 1945, n° 7, p. 83.

FACQUET (J.). — Discussion. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*, mars-avril 1942.

FACQUET (J.), R. SASSIER et Mlle KISCH. — Action de la dicoumarine sur la prothrombinémie et la coagulation plasmatique chez l'adulte normal. *Bulletin de la Société biologique*, 10 mars 1945.

PERRIER (Paul-Louis-René). — Contribution à l'étude de la prothrombine du sang chez la femme enceinte et le nouveau-né. Thèse médicale, Bordeaux, n° 37, 1943.

SOMMAR-BRUZELIUS. — Dicoumarine dans la clinique courante. Edité à Lund, 1945.

BINGHAM, MEYER et POHLE. — Etude de la substance hémorragique — M. B. H. C. — Ses effets sur le temps de prothrombine et le temps de coagulation chez le chien et chez les hommes. *Amer. Journal of med. sc.*, 1941, 202-563.

KAULA (Von). — L'hypoprothrombinémie artificielle et ses possibilités thérapeutiques. *Clinique chirurgicale de l'Université de Fribourg.*

BARKER, ALLEN et WAUGH. — *Pro. Staff. Meet. Mayo. Clin.*, 7 avril 1945, vol. 18, 102.

— *J. A. M. A.*, 15 juill. 1944, vol. 125, n° 11, 819.

LEHMANN (J.). — Hypoprothrombinémie provoquée par le M. B. H. C. Utilisation dans les thromboses. *Lancet*, 1942, vol. 242, 318.

— Effets des dérivés de la M. B. H. C. sur le niveau de la prothrombine. *Lancet*, 1942, vol. 244, 458-459.

— Thrombose : traitement et prévention par le M. B. H. C. *Lancet*, 1943, vol. 244, 611-612.

HOWARD et H. ZUCKER. — Expérience clinique tirée du dicoumarol. *J. A. M. A.*, 1944, vol. 124, 217-219.

— La thérapeutique préventive et curatrice des thromboses veineuses par les dérivés de la coumarine. *Journal du praticien*, n° 23, 20 août 1945, 122.

WRIGHT (J. S.) et A. PRANDONI. — La dicoumarine : pharmacologie et action thérapeutique chez l'homme. *J. A. M. A.*, 1942, vol. 120, 1013-1021.

Bollman (J.-L.) et F. W. Preston. — Effets de l'administration expérimentale de dicoumarine. *J. A. M. A.*, 1942, vol. 120, 1021 à 1024.

Butsch (W. L.) et J. D. Stewart. — Expérience clinique avec la dicoumarine. *J. A. M. A.*, 1942, vol. 120, 1025-1028.

Crawfort (J.) et J. R. Nassin. — Réponse inhabituelle à la thérapetique du dicoumarol. *Lancet*, 1944, vol. 247, 715.

Parson (W. H.). — Traitement par le dicoumarol dans la thrombophlébite postopératoire. *Surgery gynecol. and obst. Chicago*, vol. 81, n° 1, juillet 1945, p. 79-82.

Evans. — Traitement de cas de thrombose par le dicoumarol. *New-England J. of Med. Boston*, 3 févr. 1944, vol. 230, 125-156.

Gerter (W. I.) et Al. — Expérimentation clinique du dicoumarol. *Am. Heart. J.*, 28 sept. 1944, p. 321.

Cachera (R.). — Les syndromes hémorragiques par troubles de la coagulation du sang. *Paris médical*, 20 mai 1941.

Meunier, Mentzer, Buhoi et Gagniant. — Obtention d'un dérivé hémorragique naphtalénique. *Société de chimie biologique*, séance du 21 déc. 1943.

Dépôt légal effectué en 1946 (1er trimestre).

23784. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1946.